

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE MONTPELLIER

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

LÉON FONZES

1^{re} THÈSE

**Aminométhane sulfonates et sulfinates
cyclohexaniques**

2^e THÈSE

Proposition donnée par la Faculté

Soutenues le 10 mai 1963 devant la Commission d'Examen

MM. M. MOUSSERON, *Professeur à la Faculté, Président.*

P. VIELES, *Professeur à la Faculté*

C. CHALIN, *Professeur à la Faculté*

} *Examineurs*

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ
(Pierre-Rouge)

1963

Aminométhane sulfonates et sulfinates
cyclohexaniques

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE MONTPELLIER

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

LÉON FONZES

1^{re} THÈSE

**Aminométhane sulfonates et sulfinates
cyclohexaniques**

2^e THÈSE

Proposition donnée par la Faculté

Soutenues le 10 mai 1963 devant la Commission d'Examen

MM. M. MOUSSERON, *Professeur à la Faculté* *Président.*

P. VIELES, *Professeur à la Faculté*

C. CHALIN, *Professeur à la Faculté*

} *Examineurs*

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ
(Pierre-Rouge)

1963

FACULTÉ DES SCIENCES

<i>Doyen</i>	B. CHARLES.
<i>Assesseurs</i>	R. JOUTY, I. ASSENMACHER.
<i>Doyen honoraire</i>	P. MATHIAS.
<i>Professeurs honoraires</i> ...	R. JACQUES, M. CASTERAS, E. CARRIERE, E. TURRIERE, J. SOULA, G. DENIZOT, J. GRANIER.
<i>Professeurs titulaires</i>	M. MOUSSERON, Chimie. L. EMBERGER, Botanique. Ch. BOUHET, Physique. P. MATHIAS, Zoologie et Biologie générale. J.-P. ROIG, Physique. P. CHATELAIN, Minéralogie et Cristallographie. Mlle O. TUZET, Zoologie et Biologie générale. Mlle G. CAUQUIL, Chimie. J. SALVINIEN, Chimie-Physique. G. COUCHET, Mécanique supérieure. Mlle A.-M. VERGNOUX, Physique. J. AVIAS, Géologie. P. VIELES, Chimie. J. RABINOVITCH, Physique. E. KAHANE, Chimie biologique. J.-J. MOREAU, Mécanique rationnelle. B. CHARLES, Mathématiques pures. J. MOTTE, Botanique. R. JOUTY, Physique. C. CHALIN, Physique. I. ASSENMACHER, Physiologie animale. B. PISTOULET, Physique. Ch. ROUMIEU, Mathématiques. A. POTIER, Chimie minérale. M. BOUX, Mathématiques.
<i>Prof. titul. en surnombre</i> ...	Mme J. CHARLES, Mathématiques.
<i>Professeurs sans chaire</i> ...	R. JACQUIER, Chimie. Mme M. DE POUQUES, Botanique. R. LAFONT, Physique. P. MURAOUR, Géophysique appliquée. J. FALGUEIRETTES, Minéralogie. Mme M. LAFON, Mathématiques. M. MATTAUER, Géologie. P. CAILLON, Physique. G. TOURNE, Chimie.
<i>Maîtres de conférences</i> ...	L. EUZET, Zoologie. J. REMY, Géologie. Mme G. VERNET, Biologie animale. H. ANDRILLAT, Astronomie. P. DEMANGEON, Géologie. Ch. SAUVAGE, Botanique. A. BONNET, Botanique. H. CHRISTOL, Chimie. E. GROUBERT, Physique. J. ROUZAUD, Chimie. Mme H. GUASTALLA, Biologie physico-chimique J.-P. LAFON, Mathématiques. A. STEINER, Psychophysiologie. G. LAMATY, Chimie. C. DELOUPY, Physique. L. GRAMBAST, Botanique. R. GAUFRES, Chimie. F. PROUST, Géologie. A. BASSOMPIERRE, Physique. A. MARTINEAU, Mathématiques.
<i>Chargés d'enseignement</i> ...	M. LEFRANC, Mathématiques. A. STURER, Mathématiques. Mlle A. BAILLETTE, Mathématiques.
<i>Secrétaire principal</i>	E. SIAU.



A MA FEMME

A MES ENFANTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOUSSERON

Professeur à la Faculté des Sciences

Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier

Membre correspondant de l'Académie des Sciences

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VIELES

Professeur à la Faculté des Sciences

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHALIN

Professeur à la Faculté des Sciences

A MONSIEUR LE DOCTEUR WINTERNITZ

Directeur de recherche

au Centre National de la Recherche Scientifique

AVANT-PROPOS

Que Monsieur le Professeur MOUSSERON trouve dans cette thèse le témoignage de ma profonde gratitude et de mon entier dévouement. Par la qualité de son enseignement il a contribué, dès mon entrée en Faculté à mon orientation vers la chimie organique. Après mes études d'Ingéniorat il m'a fait le grand honneur de m'accepter parmi les chercheurs de son laboratoire, laboratoire qu'il anime avec un dynamisme et une passion pour la recherche que je voudrais toujours garder en exemple. Qu'il soit assuré de ma respectueuse admiration.

Que Monsieur le Professeur VIELES, qui m'a fait bénéficier de son enseignement et qui a bien voulu me faire l'honneur de juger ce travail, soit assuré de ma profonde reconnaissance.

Que Monsieur le Professeur CHALIN, qui a bien voulu siéger à ce jury et qui m'a guidé dans la réalisation du second sujet trouve ici l'expression de mes plus vifs remerciements.

Monsieur le Docteur WINTERNITZ, Directeur de recherche au C.N.R.S., m'a communiqué la passion de la recherche, il m'a patiemment guidé dans la réalisation et la rédaction de ce travail et m'a fait bénéficier de ses immenses connaissances théoriques et pratiques. En témoignage de cette bienveillante attention qu'il m'a toujours portée qu'il soit assuré de ma respectueuse gratitude et de mon profond attachement,

Pour son soutien et les conseils qu'il m'a donné j'assure de ma reconnaissance, Monsieur le Professeur GLACET, de la Faculté des Sciences de Lille, qui a accepté d'être mon parrain auprès du C. N. R. S.

Mes remerciements vont aussi à tous les Professeurs de l'Université de Montpellier et plus particulièrement à ceux de l'Ecole de Chimie pour leur enseignement et la large part qu'ils ont prise dans ma formation scientifique.

Je remercie vivement toutes les personnes des laboratoires de Microanalyse, de Spectrographie et des services de l'Ecole de Chimie pour l'aide qu'elles m'ont apportée dans la réalisation de ce travail.

J'assure ici de ma profonde reconnaissance tous mes camarades de laboratoire pour l'atmosphère de joyeuse cordialité qu'ils ont quotidiennement entretenue, rendant le travail à tous plus facile.

A tous mes amis des autres laboratoires j'adresse mes sincères remerciements pour les services qu'ils m'ont rendus et la sympathie qu'ils m'ont toujours témoignée.

Ma reconnaissance va au Centre National de la Recherche Scientifique qui, en me prenant parmi ses chercheurs, a permis matériellement la réalisation de ce travail.

Que la Direction et le Personnel de l'Imprimerie de la Charité trouve ici l'expression de mes vifs remerciements pour le soin qu'ils ont pris dans l'impression de cette thèse.

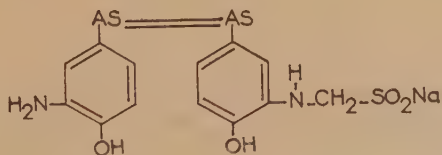
L. F.

INTRODUCTION

Le but du travail que nous avons réalisé consiste à étendre à la série alicyclique, la condensation des amines primaires ou secondaires avec la combinaison bisulfite du formol ou avec la rongalite, réactions connues depuis fort longtemps en série aromatique ou aliphatique.

Nos recherches dans ce domaine ne se limitent cependant pas à une application simple de ces réactions à la série cyclanique, mais elles contribuent aussi à l'élargissement de nos connaissances théoriques sur ces fonctions. En effet, la plupart des travaux concernant ces condensations sont couverts par des brevets, les produits obtenus ayant des applications importantes, notamment en chimiothérapie.

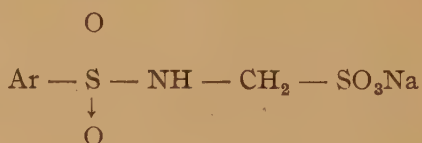
L'utilisation des dérivés aminométhane sulfoniques ou sulfoniques en thérapeutique remonte à 1912 avec la découverte du Neosalvarsan [78] :



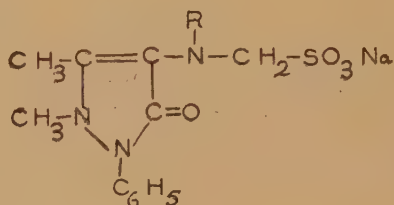
Ce composé a les mêmes propriétés thérapeutiques que le Salvarsan mais il a une toxicité bien moindre. Les dérivés arsénicaux portant une fonction amine obéissent tous à cette même règle : la présence de la fonction $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Na}$ diminue la toxicité.

Parmi les dérivés arsénicaux détoxifiés, on peut citer encore le Myo-salvarsan, le Néo-proparsan et le Proparsan [79].

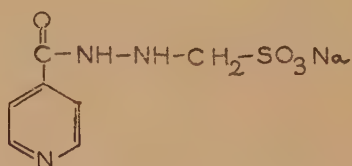
Cependant, les composés arsénicaux n'ont pas été seuls à être exploités de ce point de vue et la condensation de la rongalite ou de la combinaison bisulfite du formol avec les sulfamides a donné lieu aussi à de nombreux brevets [80-3], concernant des composés ayant la formule générale suivante :



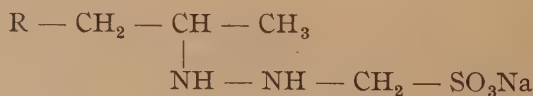
Un autre cas tout à fait classique de détoxification concerne les amino antipyrines telles que la Novalgine ($\text{R} = \text{CH}_3$) et la Mélu-brine ($\text{R} = \text{H}$) [83] :



En 1955, LOGEMANN [43] fait une mise au point générale sur tous ces composés détoxifiés et cite encore le cas de l'INH N-méthan-sulfonate de sodium :



Ce même auteur [44] montre également que les méthanesulfona-tes de l'hydrazino-2 propane ($\text{R} = \text{H}$) et du phényl-1 hydrazino-2 propane ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$) :



composés très actifs comme stimulants du système nerveux central, sont quatre fois moins toxiques que les sels de ces hydrazines.

Tout récemment encore, l'intérêt de ces condensations du groupement méthanesulfonique ou méthanesulfinique sur les amines a été souligné par BOISSIER et ses collaborateurs [11] qui étudient la diminution de toxicité des antibiotiques basiques du type de la Streptomycine ou de la Néomycine (Néomycine et Kanamycine) en greffant les fonctions méthanesulfonate ou méthanesulfinatate sur une ou plusieurs fonctions amine de la molécule d'antibiotique.

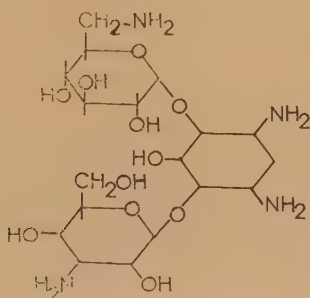
D'après BERSIN [7] la détoxification de tous ces composés serait due à la forme anionique des produits lorsqu'ils portent un méthanesulfonate :



alors qu'ils sont généralement employés sous la forme cationique à l'état de sel de l'amine :

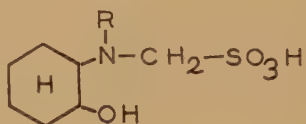


Cependant il est à noter que dans le cas de la Kanamycine, les acides méthanesulfoniques voient leur indice de détoxification presque doubler par rapport aux sels de sodium. Etant donné la structure de la Kanamycine qui, on le voit, contient plusieurs cycles à six éléments :



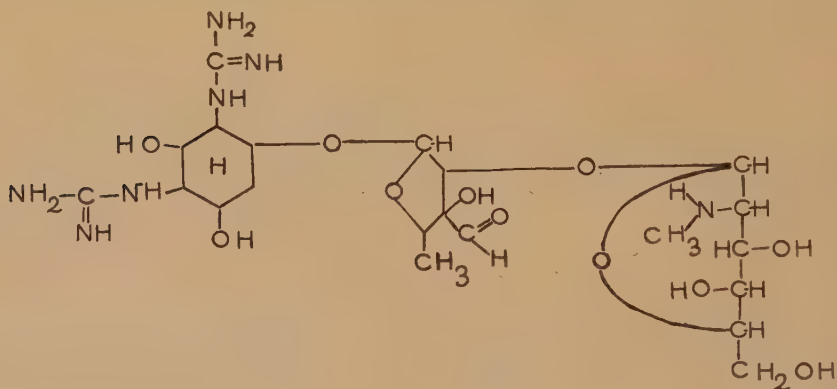
substitués par des fonctions alcool et amine, le problème de la structure de ces méthane sulfonates et sulfinates et surtout de leurs acides, qui peuvent donner lieu à une cyclisation entre les fonctions acides et alcools, est posé, mais pour le résoudre, au lieu de nous adresser directement aux molécules complexes des antibiotiques, nous avons préféré d'abord entreprendre l'étude de modèles plus simples de la série cyclohexanique. Dans la première partie de notre

travail, nous avons ainsi pu mettre en évidence la structure des acides aminométhanesulfoniques β hydroxylés :



Dans une deuxième partie de notre travail, nous avons abordé la synthèse de la cyclohexylguanidine et des guanidino-cyclohexanols les plus simples, qui nous ouvriront la voie en vue de l'étude de composés du type de la Streptomycine, lors de leur condensation avec le formol bisulfite ou avec la rongalite.

En effet, la Streptomycine, par exemple :



porte plusieurs groupements guanidiniques sur le noyau cyclohexanique permettant un rapprochement chimique avec les composés que nous avons synthétisés.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE DES AMINOMÉTHANESULFONATES
DES AMINOMÉTHANESULFINATES
ET DES ACIDES CORRESPONDANTS

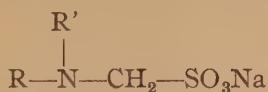
CHAPITRE PREMIER

AMINOMÉTHANE SULFONATES ET SULFINATES DE SODIUM

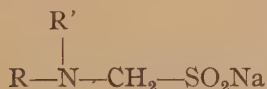
A) DONNÉES GÉNÉRALES

L'addition simultanée de formol et de bisulfite sur les amines primaires et secondaires a été réalisée pour la première fois par PRUD'HOMME en 1900 [57] sur des colorants renfermant un groupement $\equiv \text{N}-\text{H}$ libre. Dès lors, de très nombreux travaux sont effectués sur ces sulfonates par BUCHERER [14] [15]; KNOEVENAGEL [36], [37], [38]; REINKING [60] et en 1908 BINZ [8] effectue la condensation de la rongalite sur l'aniline.

Les composés obtenus répondent tous à la formule générale :

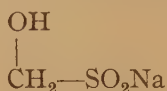


ou :

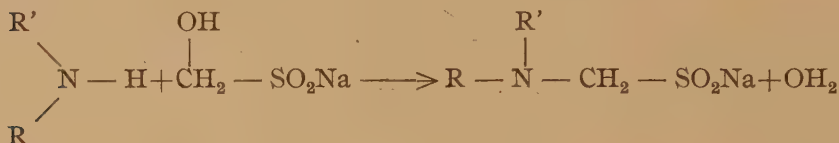


Le radical R' est le plus souvent l'hydrogène mais R représente soit un radical aryl [2, 4, 8, 14, 15, 22, 25, 26, 32, 39, 41, 42, 45, 47, 54, 56, 58, 71, 81], soit un reste alkyl [14, 15, 36, 37, 38, 60, 82]. Il est à noter que ces travaux sont souvent couverts par des brevets.

Pour les sulfinates, la synthèse repose sur la condensation de la rongalite ou formaldéhyde sulfoxylate de sodium :



avec une amine primaire ou secondaire, selon la réaction :



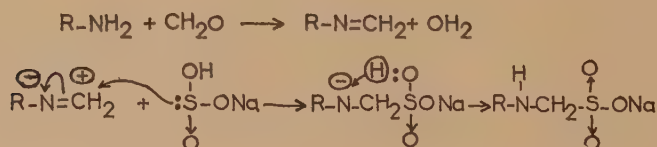
seules diffèrent les conditions opératoires : température, solvant, moyen d'isoler les sels, chaque cas étant un cas particulier.

Pour les sulfonates, deux voies se présentent :

a) Addition de la combinaison bisulfitique du formol sur les amines :



b) Addition de formol sur l'amine suivie de l'addition du bisulfite de sodium. La réaction, dans ce deuxième cas, pourrait se faire selon un mode différent, notamment avec les amines primaires :



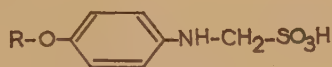
Pour la synthèse des aminométhanesulfonates de sodium nous avons préféré adopter la première technique (a), en procédant, dans un premier temps, à l'isolement de la combinaison bisulfitique du formol. Cependant dans la synthèse directe de deux de nos acides nous avons eu recours à l'autre mode opératoire (b).

La synthèse des acides sulfoniques et sulfiniques libres se fait par acidification directe des sels de sodium au moyen d'un acide

minéral. Pourtant très peu d'acides de ce type ont été synthétisés jusqu'à présent. L'acide de REINKING [60] est connu depuis 1905,



et en 1917, ABELIN d'une part [1] LEPETIT d'autre part [42], préparent des acides sulfoniques où l'azote est substitué par un groupement aryl, en 1943 un brevet est pris par KAMLET [35] couvrant la préparation de certains acides sulfoxyliques et de même, en 1949, FRIEDMANN [24] dépose un brevet protégeant la synthèse de dérivés du type :



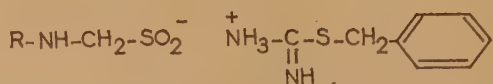
En 1938 RUMPF [62] étudie de nombreux acides aminosulfoniques homologues de la taurine



Enfin, en 1959, on voit apparaître la synthèse des antibiotiques à fonction acide méthanesulfonique ou méthanesulfinique, dont nous avons déjà parlé plus haut [11].

B) ÉTUDE ANALYTIQUE

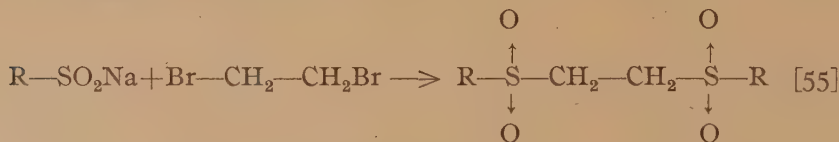
Pour mettre en évidence le groupement $\text{-NH-CH}_2\text{-SO}_3^-$ ou $\text{-NH-CH}_2\text{-SO}_2^-$ dans les composés alicycliques, nous avons tenté, en réalité avec peu de succès, la préparation de nombreux dérivés fonctionnels. Nous avons tout d'abord pensé aux sels de S-benzylisothiuronium :



puisque de tels dérivés ont été préparés pour les sulfinates du type $\text{R-SO}_2\text{Na}$ par HANN [28] et pour les sulfonates $\text{R-SO}_3\text{Na}$ par BONNER [12]. Les sulfinates $\text{R-NH-CH}_2\text{-SO}_2\text{Na}$ ($\text{R}=\text{cyclohexyl}$) en solution aqueuse additionnés de chlorhydrate de S-benzylisothiuronium donnent de très forts précipités, mais la fonction amine rendant les sulfinates particulièrement fragiles, ces composés ne peuvent être identifiés avec certitude. Pour les sulfonates, nous obtenons uniquement des huiles incristallisables et nous avons dû abandonner ces tentatives.

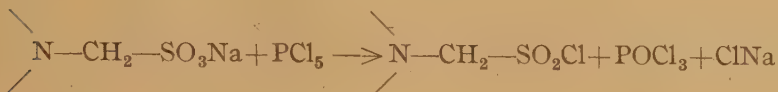
L'identification d'arylsulfonates au moyen de sels de chrome-hexammine, chrome-hexa-urée ou cobalt-hexammine a été décrite en 1951 [76] mais les auteurs soulignent, que la présence d'un hydroxyle ou d'une fonction amine dans la molécule, comme c'est le cas pour nos produits, rendent les dérivés difficiles à isoler.

Les composés du type $\text{R-SO}_2\text{Na}$ donnent, en principe, avec le dibromoéthane la réaction :



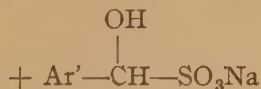
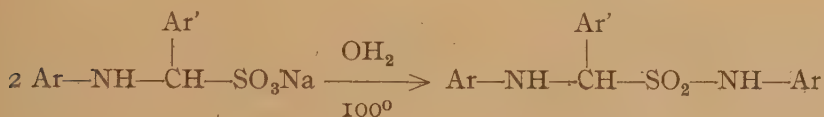
Avec nos composés où R contient l'amine en β nous n'avons obtenu aucune réaction et le dibromoéthane est récupéré en fin d'opération. L'obtention de ces di-sulfones a été tentée par l'emploi d'autres halogénures (ICH_3 ; $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{Br}$; $\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2\text{Br}$) mais les résultats n'ont pas été meilleurs.

KNOEVENAGEL [36] dès 1904 obtenait des chlorures d'acides sulfoniques en faisant réagir le pentachlorure de phosphore sur des aminométhanesulfonates disubstitués sur l'azote :

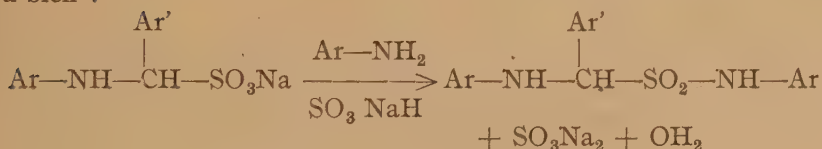


Avec nos produits, qui possèdent un hydrogène libre sur l'azote, la réaction est violente avec décomposition et on ne récupère que le chlorhydrate de l'amine initiale.

En 1959 NEELAKANTAN et HARTUNG [54] montraient que les aminométhanesulfonates portant une substitution aromatique sur le $-\text{CH}_2-$, par simple chauffage en présence d'eau ou d'une autre amine, sont susceptibles de conduire à un sulfonamide :

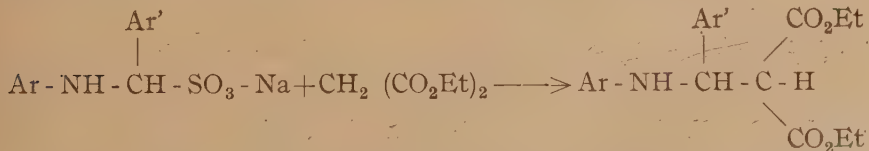


ou bien :



Avec les aminométhanesulfonates cyclohexaniques ne comportant pas de substitution sur le $-\text{CH}_2-$ nous n'avons pas pu mettre en évidence de telles réactions.

Ces mêmes auteurs obtiennent des composés à méthylène actif en condensant les aminométhanesulfonates avec le malonate d'éthyle, par élimination de sulfite acide de sodium et formation de :



Ces essais avec nos produits ont été complètement négatifs.

Ainsi que la précédente, d'autres réactions connues des aminométhane sulfonates ou sulfinates font disparaître le groupement $-\text{SO}_2-$ ou $-\text{SO}_3-$ pour ne laisser subsister que $-\text{NH}-\text{CH}_2-$. C'est une élimination de ce type qui a retenu plus particulièrement notre attention. En effet, comme l'a montré BUCHERER [14], par addition de cyanure alcalin sur les aminométhanesulfonates en solution aqueuse, des nitriles prennent naissance :



alors que selon BINZ [9] avec les sulfinates, la formation des nitriles n'a pas lieu. Cependant nous avons réussi à les obtenir en oxydant fortement les sulfinates par l'eau oxygénée en présence de cyanure alcalin. Les nitriles que nous avons obtenus sont facilement identifiables et nous y reviendrons plus loin en détail, en étudiant également le mécanisme de ces réactions.

La formation de nitrile étant quantitative, nous avons essayé d'utiliser cette réaction pour titrer la pureté des sulfonates en dosant le cyanure en excès, mais les résultats obtenus sont en réalité trop variables pour que la méthode puisse être utilisée sur le plan analytique. Dans cet ordre d'idée, ce sont les dosages par oxydation qui sont, au fond, les plus pratiques et permettent de titrer les sulfinates qui sont directement oxydés par l'iode selon la réaction :



Les sulfonates, par contre, ne sont pas oxydables et il est nécessaire de les décomposer afin de pouvoir titrer le sulfite ainsi libéré. La première méthode de décomposition des sulfonates a été donnée par SCHONBERG [66] qui se sert de bicarbonate pour libérer le sulfite qui est dosé alors par iodométrie, le bicarbonate n'ayant que peu d'influence sur la précision du titrage. Hélas, avec nos produits, la dégradation en sulfite s'accompagne de la libération de l'amine, donnant un milieu fortement basique et dès lors (même avec des composés rigoureusement purs) les résultats sont toujours en défaut.

Une autre méthode de décomposition des sulfonates a été donnée par MAROS [46] ; il utilise la réaction du cyanure et dose le sulfite libéré après passage en milieu acide. Cette technique appliquée aux aminométhanesulfonates conduit à des résultats encore plus imprécis que la méthode au carbonate. Il semble, qu'en milieu dilué, l'action du cyanure est loin d'être quantitative.

Les microanalyses ne nous ont donné aucuns résultats satisfaisants avec les sulfonates et sulfinates de sodium ; en effet, la combustion des produits est incomplète laissant toujours un résidu de poids variable. Par contre, les acides donnent des analyses correctes,

Le dosage du soufre par passage au sulfure ne pourrait convenir, le soufre devant être dosé pondéralement par oxydation en sulfate [62]. Pour avoir des résultats valables en azote, on devrait également opérer par microkjeldhalisation selon la technique donnée par RUMPF [62].

Cependant la spectrographie infrarouge nous a permis d'identifier avec certitude nos sulfonates et sulfinates alcalins et nous a conduit à une étude structurale de ces derniers ainsi que des acides correspondants. D'autre part, des mesures potentiométriques nous ont amené à compléter cette étude analytique, ces deux techniques faisant l'objet de chapitres spéciaux.

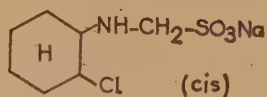
C) SYNTHÈSE DES AMINOMÉTHANESULFONATES DE SODIUM

Afin de réaliser ces synthèses nous avons déjà indiqué les deux voies possibles : action du formol sur l'amine suivie de l'addition du bisulfite, ou bien condensation avec la combinaison bisulfitique du formol, préalablement isolée. Nous avons préféré cette deuxième méthode, car elle permet une précision stoechiométrique plus grande.

Le mode opératoire généralement appliqué a été le suivant : la combinaison bisulfitique du formol est mise en solution aqueuse concentrée et on ajoute la quantité stoechiométrique d'amine plus un excès de 10 %. La solution est alors portée à 60° pendant une demi-heure au bain-marie.

L'isolement des aminométhanesulfonates de sodium de leur solution aqueuse ne présente aucune difficulté lorsqu'il n'y a pas de fonction hydroxyle dans la molécule. Dans ce cas, une simple addition d'alcool précipite le sel de sodium, comme par exemple, pour le cyclohexylamino N-méthanésulfonate de sodium.

Le chloro-2 cyclohexylamino N-méthanésulfonate de sodium *cis*



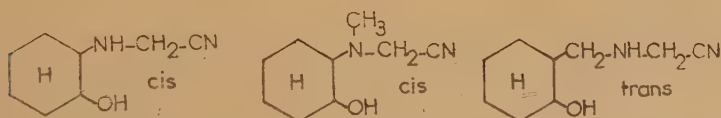
est même assez peu soluble dans l'eau et cristallise rapidement à froid dès l'addition de la combinaison bisulfitique à la chloramine.

Mais la présence d'une fonction hydroxyle dans la molécule augmente considérablement la solubilité et la précipitation par l'alcool ou même à l'acétone n'est plus possible. On concentre alors par évaporation sous vide et les résidus visqueux sont repris plusieurs fois à l'alcool absolu et évaporés chaque fois, puis, lorsqu'ils commencent à se solidifier, on reprend à l'éther anhydre jusqu'à obtention d'une poudre blanche, en général très hygroscopique. Il en est ainsi avec tous les dérivés hydroxylés que nous avons préparés sauf avec l'aminocyclohexanol-2 N-méthanésulfonate de sodium (*cis*) moins soluble qui est précipité par l'alcool.

Les composés ainsi isolés se présentent sous la forme de poudres blanches plus ou moins hygroscopiques, très solubles dans l'eau et insoluble dans les solvants organiques. Ces sels ne fondent pas, mais se décomposent à température assez élevée (150 à 200°). Ils réduisent faiblement l'iode avant addition de bicarbonate, ce qui semble indiquer la présence d'une forme SO_3^{--} qui pourrait provenir d'une décomposition du sulfonate en solution aqueuse. Nous verrons, en effet, lors des courbes de titrage des acides que ces sulfonates sont assez instables en milieu alcalin.

Synthèse des nitriles

Les aminométhanesulfonates ainsi préparés donnent facilement les nitriles par addition de cyanure alcalin, mais il faut parfois amorcer la réaction par un léger chauffage. Les aminonitriles obtenus sont, en général, caractérisés par leurs chlorhydrates, cependant les trois nitriles suivants :

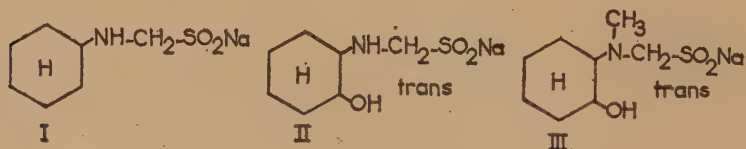


n'ont pu être identifiés avec certitude que par leurs spectres infrarouge qui, sur les liquides purs donnent une bande $\text{C}\equiv\text{N}$ vers 2240 cm^{-1} et montrent l'absence de la bande amine à 1600 cm^{-1} , indiquant que l'on est bien en présence d'amines secondaires. La faible intensité de la bande nitrile semble être caractéristique de toute la série, en effet le cyclohexyl-amino acétonitrile ne donne qu'une bande de faible intensité à 2238 cm^{-1} et il en est de même avec le méthylamino cyclohexanol-2 acétonitrile trans. Mais ce fait est général pour tous les nitriles aliphatiques ou alicycliques non conjugués avec une double liaison ou un carbonyle ou encore un atome porteur d'un doublet électronique non partagé (page 58).

D) SYNTHÈSE DES AMINOMÉTHANESULFINATES DE SODIUM

Les aminométhanesulfinates de sodium ont été obtenus par condensation de la rongalite sur les amines. Nous avons donc opéré selon la même technique que pour les sulfonates c'est-à-dire avec une solution aqueuse concentrée de rongalite et addition de l'amine avec un excès de 10 %. Cependant le temps de chauffage doit être prolongé 2 heures environ et surtout toute l'opération doit être effectuée sous courant d'azote et l'eau employée à la dissolution de la rongalite soigneusement désaérée par ébullition sous courant d'azote.

L'isolement des aminométhanesulfinates soulève les mêmes problèmes que ceux rencontrés avec les sulfonates. En effet, seuls les dérivés non hydroxylés et les méthylaminocyclohexanol-2 N-méthane sulfinates de sodium cis et trans sont isolables par précipitation à l'acétone. Les autres dérivés hydroxylés doivent être soigneusement débarrassés de l'eau par concentration sous atmosphère d'azote. Malgré ces précautions l'oxydation plus ou moins totale est inévitable et seuls les trois dérivés suivants ont été obtenus à un degré de pureté satisfaisant :



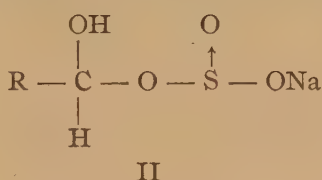
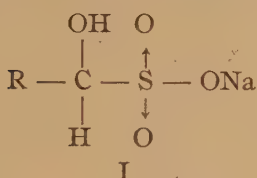
Le dosage par l'iode de ces composés donne des teneurs de 95 % à 100 % en sulfinate, résultats confirmés par analyse infrarouge. Pour les autres composés préparés par nous, il y a toujours oxydation partielle et le dosage à l'iode ne révèle que 60 % à 80 % en sulfinate, taux qui tombe d'ailleurs très rapidement au contact de l'air.

Nitriles

Comme l'avait montré BINZ [9] l'action du cyanure sur les aminométhanesulfinates ne conduit pas aux nitriles. Nous avons pu obtenir les nitriles à partir de I et de III par oxydation au moyen d'eau oxygénée en présence de cyanure alcalin. Les nitriles sont identiques à ceux provenant des sulfonates.

E) ÉTUDE INFRAROUGE DES AMINOMÉTHANESULFONATES DE SODIUM

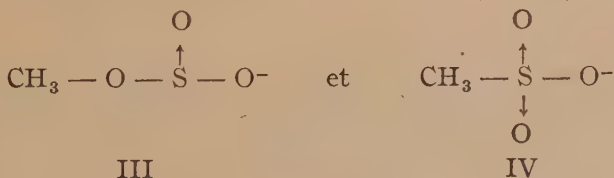
Avant d'aborder la description infrarouge des aminométhanesulfonates, faisant l'objet même de ce travail, nous allons tout d'abord rappeler les études faites en vue de déterminer la structure des combinaisons bisulfittiques qui peuvent être considérées soit comme des sels de l'acide sulfonique I soit comme des sels d'ester sulfureux II



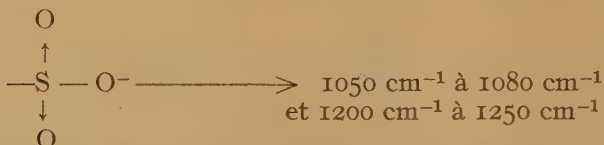
La formule II avait été adoptée par MULLER en 1873 [53] et reprise par REINKING [60], cependant en 1926 RASCHIG [59] opta pour la première formule à laquelle LAUER et LANGKAMERER se rallièrent après une étude par voie chimique [40] ; mais, c'est grâce à la spectrographie que le problème a été définitivement tranché. C'est à HOULTON et TARTAR, en 1938 [31], que revient le mérite, après une étude par spectrographie Raman des sulfonates et sulfinates alcalins d'avoir mis en évidence la liaison C-S pour de tels composés. Plus tard, CAUGHAM et TARTAR appliquent cette étude aux combinaisons bisulfittiques [17] mettant également en évidence la liaison carbone-soufre.

La liaison C-S dans la combinaison bisulfittique du formol donne une absorption à 771 cm^{-1} , dont la présence élimine du même coup la forme ester sulfureux II et une formule polymoléculaire CH_2O , SO_2 , HOH , avancée en 1928 par SCHROETER et SULZBAKER [70].

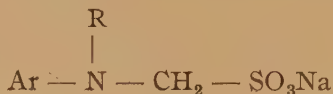
Plus près de nous, en 1956, SIMON et KRIEGSMANN [68] par une étude infrarouge et Raman de sulfonates alcalins et de sulfites acides de méthyle, mettent en évidence la différence entre les deux formes :



la forme III se caractérisant par l'absence de liaison C-S alors qu'en infrarouge, les sels alcalins de $\text{CH}_3\text{—SO}_3^-$ donnent les absorptions suivantes :



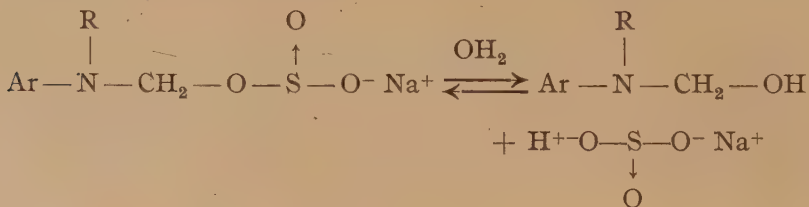
Cependant l'étude de la structure des *aminométhanesulfonates* n'a pas encore été réalisée si ce n'est par TOFFOLI en 1951 [71] qui étudie la conductibilité molaire de sulfonates du type :



De ces mesures de conductivité, ainsi que de mesures cryoscopiques à forte dilution, il ressort que l'on a affaire à un composé doublement ionisé conduisant cet auteur à envisager la possibilité d'une structure azométhénique :

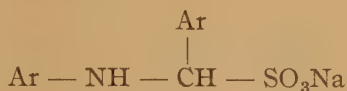


Mais l'étude U.V. lui fait rejeter cette hypothèse et pour expliquer cette forte conductibilité il propose un équilibre de dissociation :



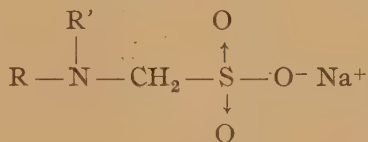
à forte concentration le composé se trouvant presque exclusivement sous forme non dissociée. Néanmoins, pour la forme classique, il indique une liaison carbone-oxygène-soufre C—O—S et ne semble pas avoir eu connaissance de l'étude Raman faite par CAUGHAM.

Aucune étude détaillée infrarouge d'aminométhanesulfonates n'a été jusqu'à présent publiée à notre connaissance et seulement en 1959 NEELAKANTAN [54] indique que les spectres I.R. de composés répondant à la formule suivante :



montrent la présence des bandes —SO_3^- et —NH— , sans donner davantage de précisions.

L'étude que nous avons donc entreprise a eu pour but de mettre en évidence par spectrographie infrarouge la forme sulfonique de nos composés et en particulier de montrer que l'on est bien en présence d'une liaison C—S et non d'une liaison C—O—S :



Ce but a été pleinement atteint puisque nous retrouvons pour tous les produits la bande C—S , plus ou moins intense, aux environs de 780 cm^{-1} et les bandes —SO_3^- entre 1050 cm^{-1} et 1080 cm^{-1} ainsi qu'entre 1180 et 1200 cm^{-1} .

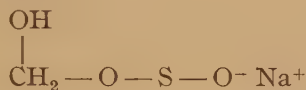
Nous donnons les valeurs de ces absorptions au tableau I, page suivante, et la reproduction de ces spectres aux planches A et B (pages 101 et 102).

TABLEAU I

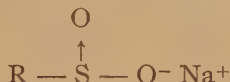
	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{S}-\text{O}^- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	C-S	l. = intense l. = large f. = bande faible f.f. = très faible m. = moyenne
$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{SO}_3\text{Na} \end{array}$	1235 à 1180 cm ⁻¹ et 1045 cm ⁻¹ l.	780 cm ⁻¹ m.	
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{NHCH}_2-\text{SO}_3\text{Na} \end{array}$	1195 cm ⁻¹ l. 1070 l.	785 m.	
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{NHCH}_2-\text{SO}_3\text{Na} \\ \\ \text{OH} \quad \text{trans} \end{array}$	1190 l. 1060 l.	775 f.	
" cis	1190 l. 1055 l.	770 f.	
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H} \\ \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{Na} \\ \\ \text{OH} \quad \text{trans} \end{array}$	1190 l. 1035 l.	775 m.	
" cis	1200 l. 1040 l.	770 m.	
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{CH}_2-\text{NHCH}_2-\text{SO}_3\text{Na} \\ \\ \text{OH} \quad \text{trans} \end{array}$	1185 l. 1045 l.	790 f.f.	
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{NHCH}_2-\text{SO}_3\text{Na} \\ \\ \text{Cl} \quad \text{cis} \end{array}$	1210 l. 1045 l.	780 f. 780 cm ⁻¹ = C-Cl	ABREVIATION

F) ÉTUDE INFRAROUGE DES AMINOMÉTHANESULFINATES DE SODIUM

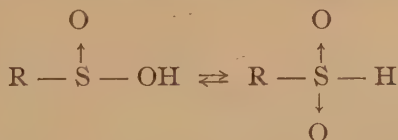
C'est REINKING [60] qui, le premier, proposa pour la structure de la rongalite la formule :



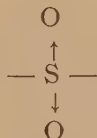
mais comme pour les sulfonates, il faut attendre les méthodes physiques afin de pouvoir décider de la question. HOULTON [31], en même temps que pour les sulfonates, met en évidence la liaison C-S pour les sulfinates $\text{R-SO}_2\text{Na}$ et propose la structure :



cependant en 1949, GURYANOVA [27], à la suite de l'étude des moments dipolaires d'acides sulfiniques, considère l'équilibre :



DÉTONI, en 1955 [19], revient à la formule proposée par HOULTON car dans les spectres I.R. il note l'absence de la bande dans la zone de 1150 cm^{-1} - 1200 cm^{-1} caractéristique de la vibration antisymétrique de

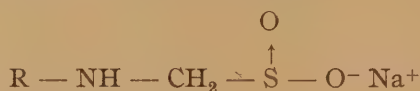


alors que la présence d'une bande à 1090 cm^{-1} permettrait un rapprochement avec les sulfoxydes absorbant à 1050 cm^{-1} . Enfin, pour la rongalite elle-même, FAESSLER et GOERING [21] montrent, en 1944, grâce au spectre de fluorescence, que la structure de la rongalite correspond à un soufre tétravalent, et par diffraction aux rayons X, TRUTTER détermine en 1955 [72] la distance de la liaison C—S dans la rongalite comme étant de $1,838 \text{ \AA}$.

Aucune étude infrarouge sur des *aminométhanesulfonates* ne semble avoir été faite et il nous a paru judicieux de mettre en évidence leur structure par cette analyse.

Les résultats que nous avons obtenus sont en parfait accord avec ceux donnés par DÉTONI [19]. En effet on note la présence de la liaison carbone-soufre qui donne une absorption à 780 cm^{-1} environ et une seule bande S : O à 1020 cm^{-1} . L'absence de la bande à 1200 cm^{-1} est particulièrement bien mise en évidence sur le spectre de l'acide cyclohexylamino N-méthanésulfonique (planche D, p. 104), que nous avons obtenu très pur. Avec les sels de sodium la faible bande à 1200 cm^{-1} peut être attribuée à une légère oxydation.

Il ne fait donc aucun doute que les aminométhanesulfonates doivent être représentés par la notation :



Nous donnons au tableau II ci-dessous les valeurs de ces absorptions et la reproduction de ces spectres à la planche C (page 103).

TABLEAU II

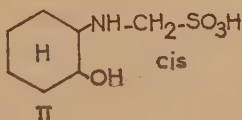
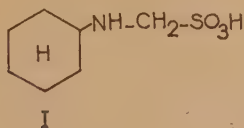
	$\overset{\text{O}}{\underset{\uparrow}{\text{S}}} - \text{O}^-$	C-S
$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 - \text{SO}_2\text{Na} \end{array}$	1090 cm^{-1} 1025 i.	765 cm^{-1} m.
 $\text{NH} - \text{CH}_2 - \text{SO}_2\text{Na}$	1015 i.	768 m.
 $\text{NH} - \text{CH}_2 - \text{SO}_2\text{Na}$ OH trans	1025 i.	775 t.f.
 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{N} - \text{CH}_2 - \text{SO}_2\text{Na} \end{array}$ OH trans	1035 i.	780 f.

CHAPITRE II

ACIDES AMINOMÉTHANESULFONIQUES ET AMINOMÉTHANESULFINIQUES

A) CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Le comportement en milieu acide des aminométhane sulfonates et sulfinates de sodium a rendu particulièrement pénible leur étude à cause de l'extrême fragilité de certains de ces sels en milieu aqueux. Cependant notre tâche a été facilitée par l'obtention de deux acides sulfoniques particulièrement insolubles dans l'eau : les acides cyclohexylamino N-méthanésulfonique (I) et aminocyclohexanol-2 N-méthanésulfonique cis (II) :

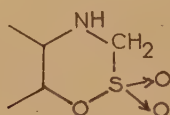


Nous devons souligner qu'une fois isolés, les autres acides sulfoniques, obtenus tous à l'état très pur, sont stables et se conservent parfaitement bien.

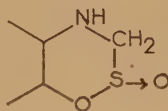
De plus, pour ces acides, les micro-analyses se sont révélées excellentes car il n'y a plus de résidu incombustible alors que les dosa-

ges iodométriques, tant par la méthode de Schonberg, que par décomposition au cyanure se sont trouvées être en défaut de l'ordre de 10 % à 15 %.

Lors de l'acidification des aminométhanesulfonates ou sulfonates de sodium portant la fonction hydroxyle en β de la fonction amine, nous avons déjà signalé la possibilité d'une cyclisation conduisant respectivement à une sultone du type VIII et IX

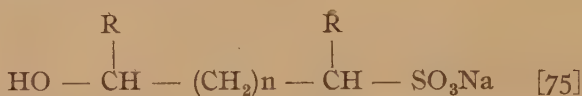


VIII

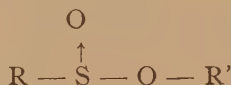


IX

En effet cette cyclisation en milieu acide a été déjà constatée lorsque le groupement —NH— est absent comme pour la butane sultone [69] ou des composés du type :



La cyclisation devrait être facilement identifiable en infrarouge, les composés VIII qui sont des sultones absorbant à 1150 cm^{-1} - 1200 cm^{-1} et 1350 cm^{-1} - 1400 cm^{-1} ; les deuxièmes IX qui sont de nature sulfinates covalents



devant donner une absorption entre 1126 cm^{-1} - 1136 cm^{-1} .

Si les acides aminométhanesulfoniques ou aminométhanesulfoniques ne se cyclisent pas on doit admettre depuis les travaux de BJERRUM [10] et à la suite de leurs applications aux acides aminosulfoniques par RUMPF [62-63-64-65], que ces acides existent exclusivement sous la forme d'ions amphotères, c'est-à-dire, de molécules portant deux charges opposées résultant d'une double ionisation :



et :

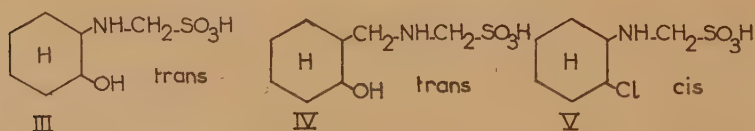


Nous allons donc envisager plus loin les produits d'acidification de nos sulfonates sous un double aspect ; d'abord en analysant leurs spectres I. R. afin d'obtenir des renseignements sur une cyclisation éventuelle, cet examen nous conduisant d'ailleurs à rejeter l'hypothèse de la cyclisation mais nous fournissant en même temps la preuve de l'existence des acides sous forme d'ions amphotères, ensuite, en effectuant des mesures potentiométriques pour nous assurer du maintien de la forme amphotère en solution et pour obtenir les constantes de dissociation de ces acides.

B) SYNTHÈSE DES ACIDES AMINOMÉTHANESULFONIQUES

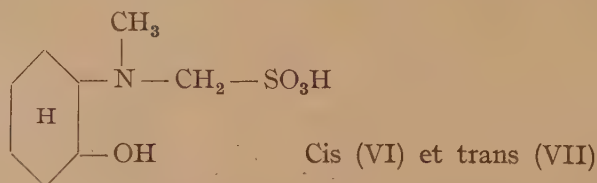
Les acides aminométhanesulfoniques peuvent être préparés en acidifiant à froid une solution aqueuse du sulfonate de sodium correspondant. Cependant seuls les acides cyclohexylamino N-méthanesulfonique (I) et aminocyclohexanol-2 N-méthanesulfonique cis (II) ont été isolés par cette méthode simple.

En effet ils sont insolubles dans l'eau et cristallisent dès addition d'un acide minéral ou même d'acide acétique à la solution aqueuse de leur sel. Par contre les autres acides, se décomposent lors de la concentration des solutions aqueuses. En opérant dans l'alcool absolu et en faisant barboter du chlorure d'hydrogène à travers la solution ou la suspension alcoolique du sel de sodium, nous avons pu obtenir les acides hydroxylés suivants ainsi que l'acide chloro-2 cyclohexylamino N-méthanesulfonique cis :



L'acide V se prêtant à la recrystallisation a pu être parfaitement purifié, mais les acides III et IV doivent être débarrassés du chlorure de sodium par passage sur échangeur d'ion à une température ne dépassant pas -5° , la déminéralisation étant contrôlée par spectrophotométrie de flamme.

Les deux acides méthylaminocyclohexanol-2 N-méthanesulfoniques *cis* et *trans* ne sont pas relevables de cette technique car ils sont très fragiles en solution et se décomposent lorsqu'on veut les purifier sur échangeur d'ion. Dans ce cas, nous avons dû appliquer la méthode de synthèse directe par addition de formol sur l'amine et barbotage d'anhydride sulfureux. Nous les obtenons alors avec un excellent rendement sous la forme cristallisée :



Cette technique qui donne de très bons résultats avec ces deux amino alcools VI et VII n'est plus applicable aux autres dérivés hydroxylés car les amino alcools donnent alors des sulfites cristallisés qui souillent les acides. Comme nous l'avons vérifié dans un essai particulier, les méthyl-amino-2 cyclohexanols cis et trans ne donnent pas de tels sulfites dans les conditions opératoires.

C) ÉTUDE INFRAROUGE DES ACIDES AMINOMÉTHANESULFONIQUES

L'étude infrarouge d'acides aminométhanesulfoniques du type

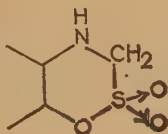


a été réalisée dans le proche infrarouge par FREYMAN et RUMPF en 1935 [23]. Les auteurs notent la disparition de la bande à $1,05 \mu$ (9533 cm^{-1}) pour de tels acides, disparition due à la protonation de l'azote comme l'avait montré FREYMAN et ses collaborateurs [18]. Nous avons essayé d'étudier les sels de sodium de nos acides, mais la concentration n'arrive pas à être suffisante pour faire apparaître la bande $-\text{NH}-$ aux environs de $1,05 \mu$ et il faut en outre remarquer que certains acides étant insolubles dans l'eau, la disparition de la bande à $1,05 \mu$ ne signifierait plus rien dans ces cas. Nous avons donc abandonné l'étude dans cette région et nous nous sommes adressés à la région comprise entre 600 cm^{-1} et 4000 cm^{-1} , qui offre le triple avantage de pouvoir étudier la liaison carbone-soufre aux environs de 750 cm^{-1} - 800 cm^{-1} , les liaisons $-\text{SO}_3^-$ entre 1000 cm^{-1} et 1200 cm^{-1} ainsi que les liaisons $-\text{NH}-$ à 1600 cm^{-1} et 2400 cm^{-1} - 2800 cm^{-1} . C'est précisément l'étude de cette liaison N-H qui nous a confirmé le caractère amphotère de nos acides. En effet, le produit qui nous a servi de type est l'acide cyclohexylamino N-méthane sulfonique, qui est obligatoirement soit sous la forme bi-ionique, soit sous la forme acide non dissocié.

L'examen de son spectre infrarouge révèle une bande très intense aux environs de 1600 cm^{-1} incompatible avec une vibration de déformation d'une amine secondaire, par contre, parfaitement en accord avec une vibration $-\text{NH}_2^+-$ [5] ; de plus, entre 2400 cm^{-1} et 2800 cm^{-1} on note une série complexe de 4 bandes caractéristiques des sels d'amines secondaires [5] ; il ne fait donc aucun doute que nous avons affaire à un azote protoné.

La structure sulfonique du composé est, comme pour les sels de sodium, particulièrement bien mise en évidence par la liaison C-S qui donne une absorption intense à 790 cm^{-1} , et par les absorptions du groupement $-\text{SO}_3^-$ entre 1050 et 1250 cm^{-1} .

Pour les acides hydroxylés, le produit type a été l'acide aminocyclohexanol-2 N-méthanesulfonique cis isolé facilement à l'état pur. L'examen de son spectre I.R. nous a conduit à rejeter une forme cyclique du type sultone :



en effet la bande sultone est absente entre 1350 et 1400 cm^{-1} , mais par contre les absorptions de —SO_3^- sont bien caractérisées à 1070 cm^{-1} et $1185\text{--}1220\text{ cm}^{-1}$; la présence d'une très forte bande hydroxyle à 3395 cm^{-1} montre que la fonction alcool n'a pas été estérifiée. La forme amphotère est ici également responsable des fortes absorptions —NH_2^+ que l'on observe à 1572 et $2400\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$. La liaison C-S, comme dans le cas du sel de sodium, provoque l'absorption à 765 cm^{-1} .

En résumé, tous les acides que nous avons examinés présentent les mêmes caractères que les deux que nous venons d'analyser, à savoir :

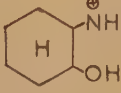
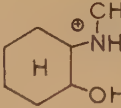
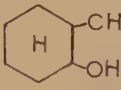
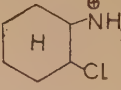
a) **Pas de bande sultone**

b) **Absorption —NH_2^+** à $1600\text{ cm}^{-1} \pm 20\text{ cm}^{-1}$ et entre $2400\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$, cette dernière pouvant donner des bandes bien séparées ou une forte absorption sans maxima précis. Il est à noter l'absence de ces deux absorptions dans le spectre des acides méthylaminocyclohexanol-2 N-méthanesulfoniques cis et trans possédant un azote tertiaire.

c) **Vibrations —SO_3^-** responsables d'une large bande à 1200 cm^{-1} (souvent dédoublée pour les acides) ainsi que d'une absorption à 1050 cm^{-1} , le spectre le plus complexe dans cette région étant celui de l'acide cyclohexylamino N-méthanesulfonique.

d) **Vibration C—S** toujours présente avec intensité supérieure à celle que l'on trouve pour le sel de sodium. Pour cette vibration on doit noter qu'avec l'acide aminocyclohexanol-2 N-méthanesulfonique trans, il y a un abaissement jusqu'à 760 cm^{-1} , la vibration à 795 cm^{-1} devant plutôt être attribuée à la rotation des N-H qui se manifeste entre 800 et 900 cm^{-1} alors que la bande à 760 est voisine de la bande

TABLEAU III

	O—H	NH_2^+	$-\text{SO}_3^-$	C—S
		3075 (2770 - 2655 2590 - 2450 1610 i	1250 - 1160 1060 - 1050	785 i
 trans	3450 i	(3278 - 3140 3040 2800 à 2300 1590 - 1575 i	1200 - 1175 1060	760 m
" cis	3395 L	(3150 - 3070 3045 2750 - 2640 2560 1572 i	1220 - 1185 1070	765 m
 trans	3360 L	3112 3025	1240 - 1202 1052	792 i
" cis	3365 L	3050	1220 - 1180 (1040 - 1030 1018	730 i
 trans	3480 L	3040 2300 à 2800 1595 i	1230 - 1155 1052	785 m
 cis		3030 (2765 - 2675 2590 - 2428 1600 i	(1255 - 1222 1160 1065	780 m

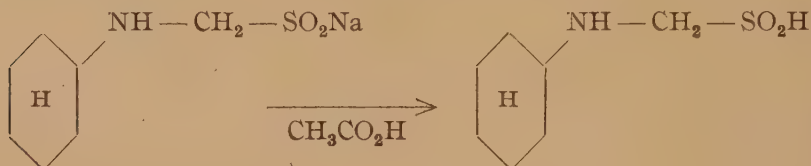
C-S de l'isomère cis. Avec l'acide méthylaminocyclohexanol-2 N-méthanesulfonique cis, cet abaissement semble même tomber à 730 cm^{-1} .

- e) **Vibration O -H** avec les composés hydroxylés pour lesquels on note toujours la présence d'une bande très large entre 3300 et 3500 cm^{-1} qui doit être attribuée à un hydroxyle lié, les absorptions au-dessous de 3300 cm^{-1} étant à assigner plus particulièrement aux vibrations d'association N-H inter et intramoléculaires.

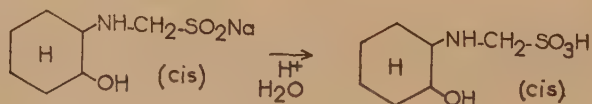
Nous donnons au tableau III, page ci-contre, les valeurs relatives à ces spectres et la reproduction de ces spectres aux planches D, E, F (pages 104, 105 et 106).

D) ESSAIS DE SYNTHÈSE DES ACIDES AMINOMÉTHANESULFINIQUES

Dans cette étude nous avons essayé de nombreux échecs et seul l'acide cyclohexylamino N-méthanésulfinique a pu être préparé très pur. Il est obtenu par traitement à l'acide acétique pur d'une solution aqueuse du cyclohexylamino N-méthanésulfinate de sodium en conduisant toutes les opérations sous atmosphère d'azote.



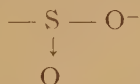
Quant aux autres sulfinates, le traitement acide ou par échangeur d'ion à basse température, aboutit toujours à des produits plus ou moins oxydés, impossibles à purifier même en évitant soigneusement tout contact avec l'air. Avec l'aminocyclohexanol-2 N-méthanésulfinate de sodium *cis*, la transformation en acide sulfonique correspondant est même quantitative.



D'autre part, l'aminométhylcyclohexanol-2 N-méthanésulfinate de sodium *trans* et le chloro-2 cyclohexylamino N-méthanésulfinate de sodium *cis* se décomposent totalement et on ne récupère que le chlorhydrate des amines correspondantes.

L'acide cyclohexylamino N-méthanésulfinique, une fois isolé, se révèle difficilement oxydable à l'air et même dans l'eau oxygénée diluée ce qui donne à penser que la forme particulièrement oxydable est la forme sel de sodium.

Le spectre I.R. de cet acide nous conduit ici également à adopter une structure d'ion amphotère ; en effet, on observe une très forte bande NH_2 à 1610 cm^{-1} et de nombreuses bandes entre 2400 et 2800 cm^{-1} . La forme



est caractérisée par la présence d'une très forte absorption entre 1065 et 1025 cm^{-1} . La liaison carbone-soufre se manifeste par une bande de faible intensité à 780 cm^{-1} (planche D, page 104).

E) ÉTUDE POTENTIOMÉTRIQUE

L'étude électrochimique a été entreprise, nous l'avons dit, pour corroborer l'analyse infrarouge et nous confirmer, si besoin en était, la nature ion amphotère de nos acides aminométhanesulfoniques. Cependant, ici encore, notre but était double. En effet, cette confirmation acquise nous voulions savoir en outre, si, comme c'est le cas pour les acides sulfoniques étudiés par RUMPF [62], l'introduction du groupe $-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$ sur l'amine de nos dérivés, diminuerait également leur basicité, phénomène, en relation peut-être, avec l'abaissement de toxicité observé lors de la fixation de cette fonction sur les antibiotiques basiques. Notre étude a pleinement confirmé les résultats obtenus par RUMPF et nous notons des chutes de basicité très importantes. Il est à considérer également que l'introduction d'un $-\text{OH}$ en β de l'amine diminue encore cette basicité comme c'est le cas général des amino alcools.

Pour démontrer la nature amphotère d'un acide aminé, l'étude électrométrique fournit un moyen de choix. En effet, en partant d'un acide pur en solution aqueuse et en traçant les courbes de neutralisation par la soude puis par l'acide chlorhydrique, il suffit de savoir laquelle des deux branches correspond au titrage de l'acide ou de l'amine.

Dans le cas d'un acide normal et d'une amine normale, c'est-à-dire si l'on avait :



le titrage à la soude correspondrait au dosage de la fonction acide et le titrage à l'acide correspondrait à celui de la fonction amine. Par contre, si l'on est en présence d'un ion positif-négatif :



le titrage à la soude fera regresser l'ionisation de la fonction $-\text{NH}_2^+-$ en $-\text{NH}-$ alors que le titrage à l'acide fera passer la fonction $-\text{SO}_3^-$ sous la forme $-\text{SO}_3\text{H}$.

De nombreuses vérifications de cette hypothèse ont été imaginées, notamment le titrage des amino-acides en présence de formol qui se condense avec les amines primaires en modifiant leur pK alors qu'il

ne modifie que très peu le pK des acides. Cette vérification ne peut être effectuée avec nos acides car ils ne présentent que la fonction amine secondaire ou encore tertiaire.

Par contre, l'influence de la température sur les courbes de dosage a pu être mise en évidence. La variation de température n'affecte pas la constante de dissociation des acides, par contre on le sait, elle affecte la constante de dissociation des amines [29]. Avec nos acides, nous avons (en fonction de la température), obtenu seulement une variation de la courbe de dosage par la soude, qui correspond donc bien au dosage de la fonction —NH_2^+ . Ces courbes que nous groupons aux planches G, H, I (pages 107, 108, 109), confirment donc l'existence de nos acides sous forme d'ions amphotères.

Une autre vérification a été tentée par titrage en présence d'alcool, pour diminuer la constante diélectrique du milieu. Cette variation de la constante diélectrique ne doit pas affecter la constante de dissociation des amines mais elle doit affaiblir la force des acides [74, 48]. Cependant, avec les acides sulfoniques, l'acidité de —SO_3^- est trop forte pour subir une variation par addition d'alcool et de plus, lorsque l'on introduit une fonction électronégative en β de l'amine, en l'occurrence —OH ou —Cl , le changement de polarité du milieu va diminuer l'effet inductif du substituant et le pK de la fonction amine va augmenter. C'est effectivement ce que nous avons constaté avec tous les dérivés hydroxylés et le dérivé chloré. En effet, si la courbe de dosage acide n'est jamais affectée, par contre, la courbe de dosage basique se déplace vers les plus forts pH. Seule la courbe de dosage de l'acide cyclohexylamino N-méthanesulfonique ne varie pas. Nous donnons quelques exemples de ces courbes à la planche J (page 110).

F) MESURE DES CONSTANTES DE DISSOCIATION DES AMINES

L'acidité du groupement sulfonique est trop forte pour se prêter à une mesure directe de la constante de dissociation, seule la constante de l'amine peut être déduite des courbes de dosages. Les acides se décomposant plus ou moins rapidement en milieu basique, la fin du dosage n'est pratiquement jamais observée et on ne peut donc prendre comme pK le pH à la demi-neutralisation puisque la forte augmentation du pH ne correspond pas à la neutralisation mais à une décomposition. Dans ces conditions, le pK a été calculé à partir des premières valeurs de la courbe de dosage en appliquant la formule :

$$K_H = \frac{(H^+) [(base\ forte\ introduite) + (H^+) - (OH^-)]}{(acide\ en\ excès) - (H^+) + (OH^-)} \quad \text{--- I ---}$$

Comme nous sommes dans des limites de pH de 4 à 6 nous pouvons négliger les concentrations en H^+ et en OH^- et la formule se réduit alors à :

$$K_H = \frac{(H^+) (base\ forte\ introduite)}{(acide\ en\ excès)} \quad \text{--- II ---}$$

d'où on tire :

$$pK = pH + \log \frac{(acide\ en\ excès)}{(base\ forte\ ajoutée)} \quad \text{--- III ---}$$

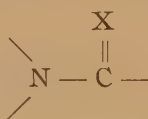
Les résultats que nous groupons ci-contre montrent que, la basicité de l'amine est, comme nous l'avons souligné, considérablement affaiblie par la présence d'une fonction méthanesulfonique.

	pK	T °C	Références
	—	—	—
Acide de Reinking	5,75		[62]
Cyclohexylamine	10,1		[73]
Acide cyclohexylamino N-méthanesulfonique	6,55 ± 0,1	20°	
Amino-2 cyclohexanol trans.....	9,6		[49]
Acide aminocyclohexanol-2 N-méthanesulfonique trans	5,45 ± 0,1	25°	
Méthylamino-2 cyclohexanol trans	10,1		[49]
Acide méthylaminocyclohexanol-2 N-méthanesulfonique trans	5,70 ± 0,1	20°	
Acide méthylaminocyclohexanol-2 N-méthanesulfonique cis	5,52 ± 0,1	4°	
Acide aminométhylcyclohexanol-2 N-méthanesulfonique trans	6,03 ± 0,1	20°	
Acide chloro-2 cyclohexylamino N-méthanesulfonique cis	5,02 ± 0,1	20°	
Aniline	4,65		[62]
Acide anilino N-méthanesulfonique	1,4		[62]

CONCLUSION DE LA PREMIÈRE PARTIE

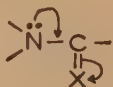
La synthèse des aminométhanesulfonates et des aminométhanesulfinates de la série cyclohexanique a pu être réalisée et nous avons pu démontrer leur structure par l'analyse infrarouge. La synthèse et l'étude des acides correspondants a été possible dans la série sulfonique et pour un seul produit de la série des sulfinates. Cependant certaines considérations sur la réactivité de nos produits s'imposent.

Il faut tout d'abord remarquer que les produits étudiés sont des dérivés géminés dont l'un des substituants est un atome d'azote et que les seuls composés stables de cette série sont du type :

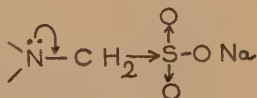


dans lesquels X est oxygène, un soufre ou un azote.

Cette stabilité est probablement due au fait que le doublet libre de l'azote participe à une structure mésomère :



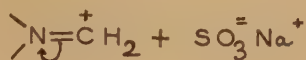
C'est vraisemblablement cet effet donneur d'électrons de l'azote qui permet de passer aux nitriles dans le cas des sulfonates pour lesquels on doit avoir :



et le soufre étant attracteur d'électrons, une rupture devra se faire dans le sens :



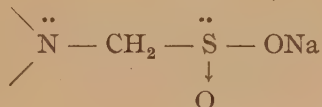
ou du moins, si l'on rejette la forme azométhénique, on devrait accepter le carbonium suivant :



qui alors conduit au nitrile par addition de l'ion CN^- :

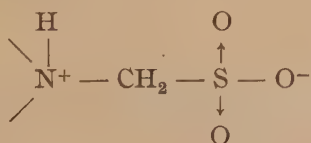


D'autre part avec les sulfinates, le soufre possède lui aussi un doublet électronique disponible et de ce fait se trouve donneur et non plus attracteur d'électrons comme précédemment :

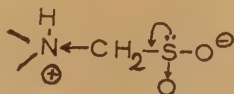


Il y a donc équilibre entre le soufre et l'azote et la coupure hétérolytique ne pourra plus se faire, expliquant l'absence de réactivité en présence de CN^- .

C'est encore cet effet donneur de l'azote qui est responsable de la fragilité des sels alors que les acides se trouvent plus stables puisque l'effet donneur est alors équilibré par protonation :



Au contraire, avec les acides sulfiniques cette protonation favorisera souvent une coupure hétérolytique mais, au niveau de l'azote cette fois, car le soufre sera donneur d'électrons :



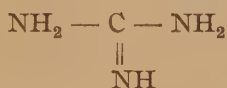
Nous voyons donc à la lumière de ces considérations, que l'on pourra expliquer d'une façon satisfaisante la réactivité parfois décevante de nos produits, réactivité directement liée à la distribution des charges dans la molécule.

DEUXIÈME PARTIE

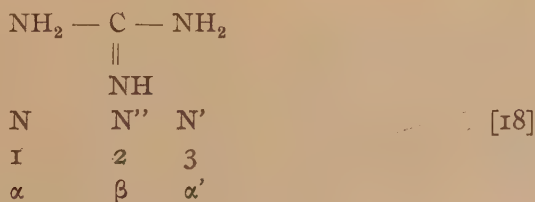
ESSAIS DE SYNTHÈSE DE QUELQUES GUANIDINES SUBSTITUÉES

I. — DONNÉES GÉNÉRALES

La guanidine ou amidine amide carbonique

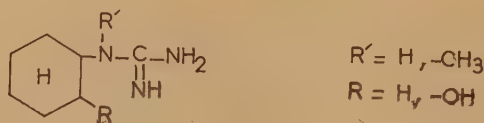


est un composé d'une importance considérable tant dans le règne végétal que dans le règne animal et on en connaît de nombreux dérivés. Les substitutions peuvent porter sur tous les hydrogènes libres. La nomenclature adoptée afin de pouvoir distinguer les différents isomères est la même que celle utilisée pour les dérivés de l'urée. Les trois atomes d'azote sont ainsi désignés :



Les dérivés N monosubstitués et N, N' disubstitués sont les plus connus, les dérivés N, N disubstitués donnent très souvent lieu à des réarrangements en dérivés symétriques N, N' [21].

Lors des essais de synthèse que nous avons entrepris, nous avons eu affaire à des composés N monosubstitués et N, N disubstitués, les dérivés N-cyclaniques se rapprochant structuralement et partiellement d'un des groupements de la streptomycine (page 14) :



Les dérivés de la guanidine sont, comme cette dernière, des bases fortes, monobasiques, ce qui permet de les caractériser sous forme de sels. La recristallisation de ces sels peut être précédée d'une purification sommaire, par addition de carbonate de sodium au chlorhydrate du produit brut suivie de l'extraction des composés moins fortement basiques ; l'addition de soude libère ensuite la guanidine [64].

Les guanidines substituées donnent des réactions colorées caractéristiques qui permettent de les mettre en évidence, même à l'état de traces ; ces réactions nous seront d'un grand secours pour contrôler l'efficacité des diverses synthèses sans avoir besoin d'isoler les produits. La première et la plus employée de ces réactions est la réaction de SAKAGUCHI [42], elle donne une coloration rose, par exemple, avec l'arginine lorsque cette dernière est traitée par de la soude et de l'hypochlorite de sodium suivie d'addition d' α naphthol.

Cette réaction appliquée aux dérivés de la guanidine par POLIER en 1927 [37] lui permet de distinguer entre la guanidine et ses dérivés :

N	monosubstitués	+
N N	disubstitués	—
N N'	disubstitués	+
N''	monosubstitués	+
N N' N''	trisubstitués	+
	guanidine	—

En 1930, WEBER [55] trouve une variante de cette réaction qui permet de faire des dosages colorimétriques, en effet l'addition d'urée et l'emploi d'hypobromite de sodium à la place d'hypochlorite stabilisent la coloration. Nous n'avons pas pu utiliser ce dosage colorimétrique puisque nous ne disposons pas de produits de référence, mais à l'avenir il pourra être d'une grande utilité, surtout dans la

synthèse des méthanesulfonates et sulfinates des dérivés de la guanidine. D'autres réactions colorées ont été également proposées, nous signalerons la variante de FEARON [11] qui emploie le thymol à la place de l' α naphthol et obtient une coloration jaune avec la guanidine en milieu tamponné pH 7-8 et avec les guanidines substituées à pH 11-12, les oléates de cuivre et de cobalt donnent aussi des colorations caractéristiques [24-25], enfin le test de SULLIVAN spécifique de la guanidine [51-52] utilise la naphthoquinone-1,2 sulfonate-4.

L'examen I.R. de la guanidine et de ses dérivés a été réalisé par divers auteurs, mais comme le font remarquer FABIAN, LEGRAND et POIRIER [10], les spectres sont difficiles à interpréter surtout pour l'attribution des vibrations $C=N$ et $N-H$ de déformation entre 1600 cm^{-1} et 1700 cm^{-1} . Cependant KUMLER [28] sur des nitroguanidines note les absorptions entre $5,92\text{ }\mu$ et $6,41\text{ }\mu$ c'est-à-dire entre 1695 cm^{-1} et 1560 cm^{-1} , absorptions qu'il attribue, par ordre croissant de longueur d'onde, à la liaison $C=N$ puis au groupement nitro et enfin à la vibration de déformation de $N-H$.

PICKARD et POLLY [34] trouvent des absorptions $C=N$ entre $5,95\text{ }\mu$ et $6,29\text{ }\mu$ pour les guanidines substituées mais ne notent pas de bandes $N-H$ dans cette région.

Il ressort de ces données que les spectres I.R. des guanidines sont bien caractérisés par de fortes absorptions entre 1600 cm^{-1} et 1700 cm^{-1} mais ces spectres ne nous renseigneront absolument pas sur les substitutions.

Enfin les spectres U.V. des guanidines font ressortir une absorption aux environs de $265\text{ m}\mu$ avec $\log \epsilon_m = 1,25$ pour le chlorhydrate de la guanidine elle-même [49]. GRAUBNER [17] avait noté une absorption à $317\text{ m}\mu$ c'est-à-dire à 31545 cm^{-1} pour la guanidine libre. L'examen U.V. de nos guanidines ne nous a pas permis de trouver une telle absorption mais cela est peut-être dû à la faible valeur du coefficient ϵ . Par contre les spectres I.R. nous ont donné les absorptions entre 1600 et 1700 cm^{-1} caractéristiques des guanidines.

Les méthodes générales de préparation des guanidines substituées sont nombreuses et nous les examinerons en décrivant nos essais de synthèse.

II — SYNTHÈSE DE LA CYCLOHEXYL GUANIDINE ET DES CYCLOHEXANOL-2 GUANIDINES

Les moyens de synthèse des guanidines substituées sont assez nombreux et si la cyclohexyl guanidine a été obtenue rapidement, nous avons par contre dû mettre en œuvre des techniques variées pour arriver à la N-cyclohexanol-2 guanidine trans.

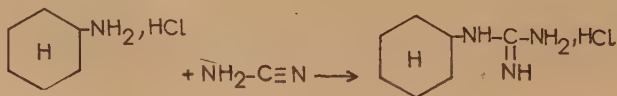
Synthèse d'ERLENMEYER :

La première synthèse que nous avons essayée a été la synthèse d'ERLENMEYER : action de la cyanamide sur les amines primaires et secondaires :



permettant d'obtenir une grande variété de composés N et N' mono ou polysubstitués [30, 41, 48, 53, 59].

BRAUN par cette méthode a obtenu le chlorhydrate de cyclohexyl guanidine [6] à partir du chlorhydrate de cyclohexylamine et de la cyanamide :



Cependant le mode opératoire donné par BRAUN ne nous a permis de recueillir que très peu de chlorhydrate cherché, isolé par cristallisation fractionnée, la majeure partie du chlorhydrate de cyclohexylamine ne réagissant pas sur la cyanamide.

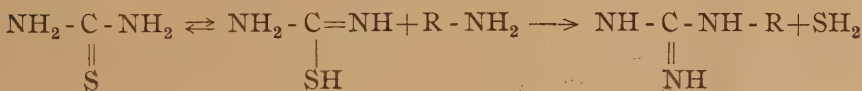
Pour obtenir un résultat intéressant, il nous a fallu opérer à plus haute température en tube scellé. Le spectre I.R. de ce chlorhydrate

montre une large bande d'absorption entre 1600 cm^{-1} et 1700 cm^{-1} avec trois sommets distincts à 1610 cm^{-1} , 1640 cm^{-1} et 1665 cm^{-1} . La base s'est avérée d'obtention difficile, en effet libérée par de la soude en solution aqueuse concentrée elle est insoluble dans l'éther et le benzène et de plus, extraite au chloroforme, elle ne tarde pas à le décomposer et on obtient de magnifiques cristaux de chlorhydrate de cyclohexyl guanidine ; extraite à l'acétate d'éthyle, une rapide décantation a lieu suivie d'une cristallisation en lamelles brillantes donnant ainsi l'acétate de cyclohexylguanidine. Finalement, nous avons dû extraire avec un alcool insoluble dans l'eau, comme l'alcool isoamylique. C'est cette base libre que nous nous proposons de faire réagir sur la rongalite et le formol bisulfite.

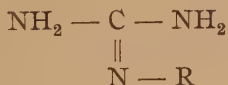
La synthèse d'ERLENMEYER appliquée à l'amino-2 cyclohexanol ne nous conduit qu'à une transformation imparfaite en guanidine, en effet le chlorhydrate initial se retrouve toujours en fin de réaction, en plus ou moins grande quantité. Il en est de même avec le méthyl-amino-2 cyclohexanol. Aussi pour ces deux composés nous avons essayé d'autres techniques de préparation.

Essai à partir de la thiourée

La thiourée réagissant sous la forme iso en présence d'un agent désulfurant et au contact d'une amine primaire donnerait des guanidines N-monosubstituées [44] :



cependant, selon certains auteurs [19] il se pourrait que les dérivés obtenus soit des guanidines N'' substituées :



Quoi qu'il en soit, l'amino-2 cyclohexanol trans et la thiourée en présence de chlorure mercurique ne donnent pas lieu à la moindre formation de guanidine.

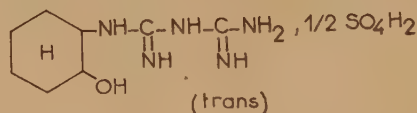
Comme par ailleurs cette réaction est sujette à caution, d'autres auteurs ont préféré partir de thiourées substituées et faire agir l'ammoniaque en présence d'un agent désulfurant [1, 13, 33, 54, 60] ou même encore, partant des sels de S-alcoyl-iso-thiourées substitués ou non à l'azote de faire réagir une amine substituée

avec départ de mercaptan ; c'est la méthode de HENRY et WHEELER [23] :

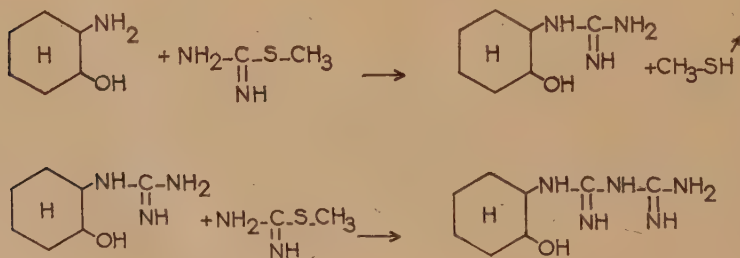


Cette méthode a été largement utilisée [14, 23, 36, 50, 61] et l'iodhydrate employé dans la méthode initiale [23] a été remplacé avantageusement par le sulfate [36] ; l'emploi de chlorure mercurique facilite parfois la réaction [29, 45].

L'amino-2 cyclohexanol trans soumis à cette synthèse conduit à une guanidine, avec dégagement de méthylmercaptan mais l'on obtient un sulfate bien cristallisé qui semble répondre à la formule :



Il y aurait donc d'abord, formation de la guanidine cherchée mais cette dernière, plus basique que l'aminoalcool, réagirait préférentiellement sur le sulfate de S-méthyl-iso-thiourée :



Essai d'alcoylation de la guanidine

L'alcoylation directe de la guanidine fournit souvent un mélange des divers isomères, mais une réaction plus intéressante consiste dans le déplacement d'un groupe $-\text{NH}_2$ de la guanidine par les amines [20-32]. Cette technique appliquée à l'amino-2 cyclohexanol trans et au chlorhydrate de guanidine ne donne pas le résultat escompté. En effet même après plusieurs jours de contact on n'observe pas la moindre formation de guanidine.

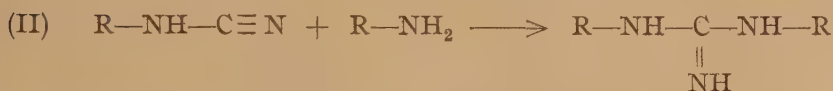
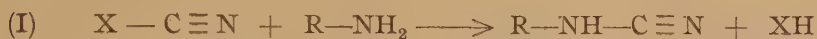
Essai d'ouverture de l'époxycyclohexane

La guanidine étant une base forte, nous avons essayé d'appliquer la méthode générale d'obtention des aminoalcools trans, c'est-à-dire l'action directe de la base sur l'époxyde :

Nous n'avons observé que la polymérisation de la guanidine sans moindre trace de formation de guanidine substituée.

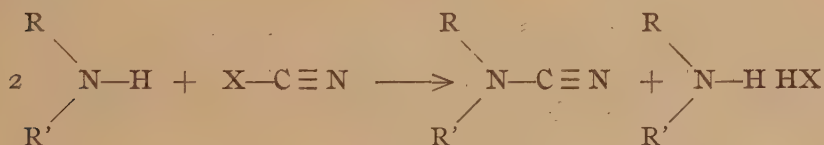
Synthèse à partir de la cyanamide substituée

L'action d'une molécule d'halogénure de cyanogène sur deux molécules d'amine primaire ou secondaire conduit à des guanidines disubstituées symétriques :

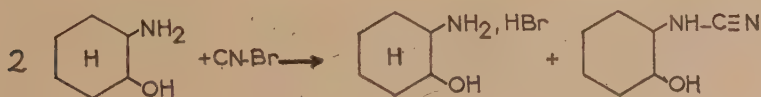


[3, 7, 15, 16, 26, 27, 38, 39, 40, 46, 56, 57, 58, 62].

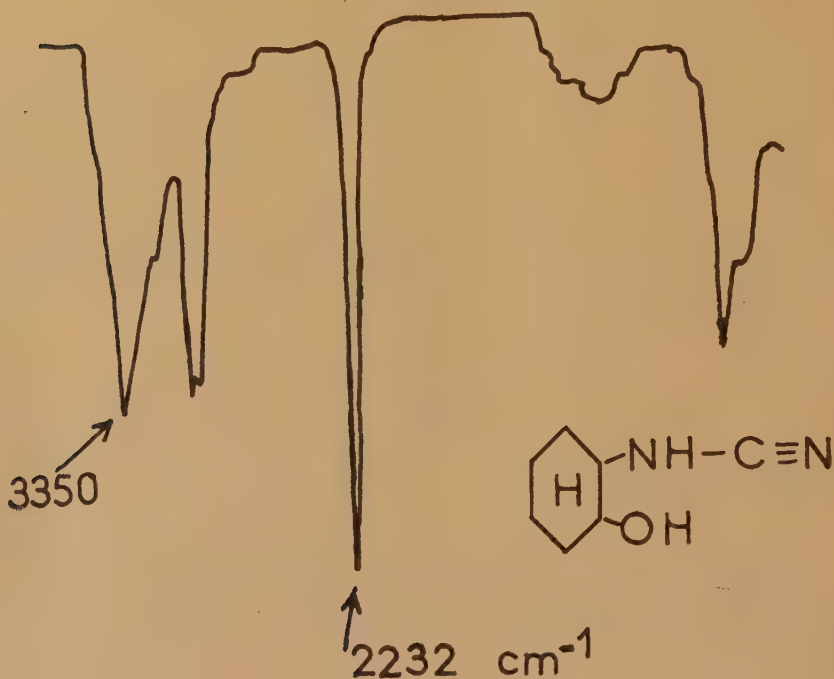
Mais on peut aussi facilement s'arrêter aux cyanamides substituées (étape I) si l'on n'induit pas, par chauffage, la formation de guanidine :



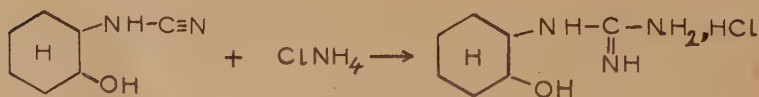
Le sel de l'amine séparé, l'action du chlorure d'ammonium ou du chlorhydrate d'une amine primaire ou secondaire fera alors respectivement passer aux guanidines N-substituées ou N, N' disubstituées [35, 55, 63]. Cette méthode de synthèse nous a donné les meilleurs résultats pour l'obtention de la cyclohexanol-2 guanidine trans. En effet, on isole facilement le cyclohexanol-2 cyanamide trans par action du bromure de cyanogène sur l'amino-2 cyclohexanol :



Le spectre I.R. de ce composé montre une très forte absorption à 2232 cm^{-1} , forte intensité caractéristique des cyanamides [8] :



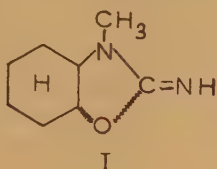
L'action du chlorure d'ammonium en solution hydroalcoolique nous conduit alors à la guanidine cherchée :



Nous avons eu quelques difficultés pour caractériser avec certitude cette dernière. En effet le chlorhydrate ainsi que le sulfate, le nitrate ou le picrate ne sont cristallisables, cependant nous en avons obtenu un Reineckate et un complexe du cadmium selon la technique de SCHENCK [43]. Nous avons également pu obtenir un carbonate dont le spectre I.R. montre les absorptions caractéristiques des guanidines, à 1625 et 1670 cm^{-1} .

L'action du bromure de cyanogène sur des amino-2 alcools de la série de l'éphédrine avait directement conduit FODOR [12] à des oxazolidines trans avec rétention de la configuration.

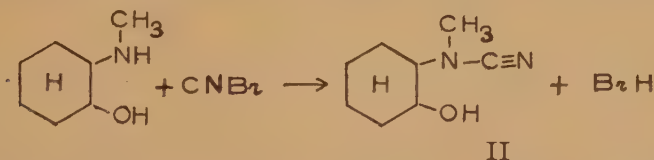
Cet auteur pensait à une attaque du bromure de cyanogène sur la fonction hydroxyle, suivie d'une cyclisation. Sur ces données, MOUSSERON, WINTERNITZ et Mme MOUSSERON-CANET isolent [31]



Chlorhydrate $F = 245^{\circ} - 248^{\circ}$

I

Grâce à la spectrographie I. R. nous avons pu mettre en évidence la formation initiale de cyanamide disubstituée lors de l'action du bromure de cyanogène sur le méthylamino-2 cyclohexanol trans :



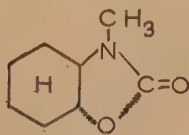
II

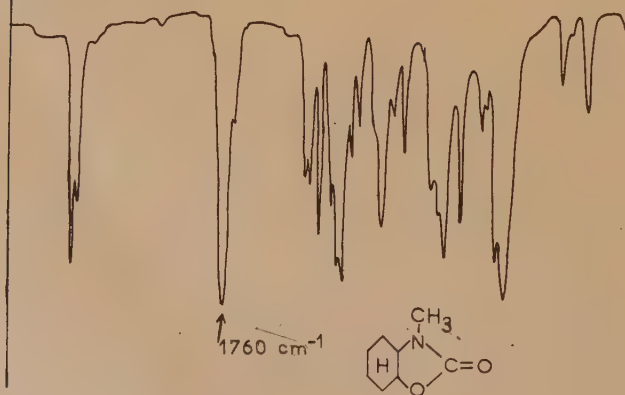
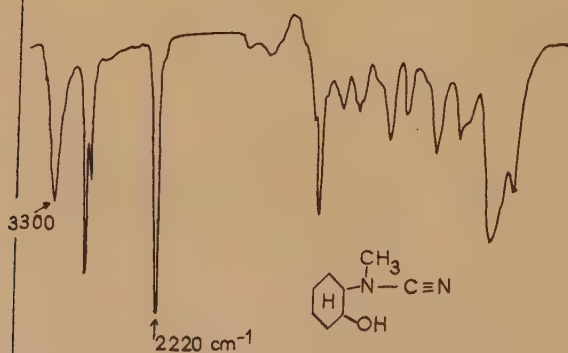
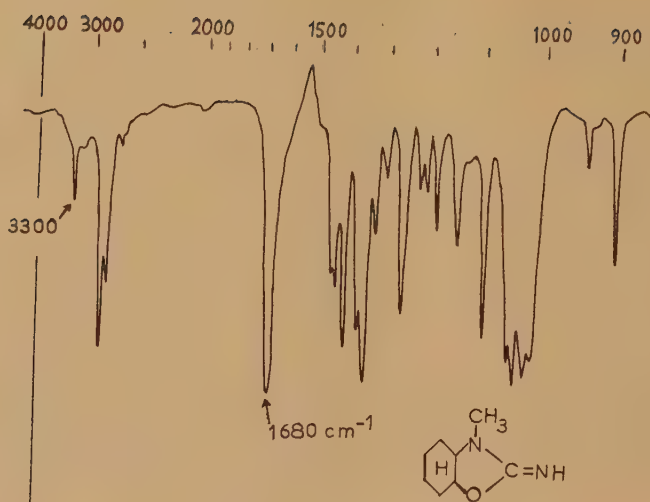
Ce composé donne une absorption intense à 2220 cm^{-1} caractéristique de $\text{N}-\text{C}\equiv\text{N}$; d'autre part la très large bande à 3350 cm^{-1} peut être tenue comme due à l'hydroxyle. Il n'y a donc pas dans ce cas attaque sur l'hydroxyle mais bien attaque sur NH avec formation de cyanamide substituée.

Ce n'est que par distillation que la cyanamide substituée II conduit à l'oxazolidine I déjà isolée.

Cette oxazolidine est très bien caractérisée par son chlorhydrate et par son spectre I.R. sur lequel nous notons la disparition de la bande $\text{C}\equiv\text{N}$ à 2220 cm^{-1} et de la bande O-H à 3350 cm^{-1} qui font place à une très forte absorption $\text{C}=\text{N}-\text{H}$ à 1680 cm^{-1} et une absorption N-H qui donne une bande aiguë à 3300 cm^{-1} .

La cyanamide II soumise à l'action du chlorure d'ammonium en solution hydroalcoolique à 160° ne conduit pas à la guanidine cherchée mais elle donne la méthyl-1 hexahydro benzoxazolidone-2 trans déjà isolée par MOUSSERON [31] :





L'oxazolidine est caractérisée par son point de fusion et par son spectre I.R. avec une absorption caractéristique d'une γ lactone à 1760 cm^{-1} [5].

CONCLUSION

Ces quelques essais de synthèse nous ont conduit à obtenir les deux guanidines substituées les plus intéressantes pour nos études futures, la N-cyclohexyl guanidine ne comportant pas d'hydroxyle nous donnera des sulfonates et des acides sulfoniques non cyclisés et la N-cyclohexanol-2 guanidine trans pourra être étudiée en fonction de sa cyclisation éventuelle.

D'autre part, l'action du bromure de cyanogène sur le méthyl-amino-2 cyclohexanol nous a permis, grâce à la spectrographie I.R., de mettre en évidence la formation de cyanamide substituée avant le passage à l'oxazolidine.



PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les spectres d'absorption infrarouge ont été réalisés en pastille de KBr par Madame LAFFITE, sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer, modèle 221 (sauf indication spéciale).

Les microanalyses ont été faites au laboratoire de microanalyse du C.N.R.S. à l'E.N.S.C.M., sous la direction de Monsieur LAFFITE.

Les points de fusion ont été pris de la façon suivante :

Fi = fusion instantanée (Bloc Kofler) ;

Fc = fusion en capillaire de verre ;

Fm = fusion sous microscope.

Les points de fusion ne sont pas corrigés.



PREMIÈRE PARTIE

Les dosages iodométriques ont été réalisés de la façon suivante :

Sulfonates : La prise d'essai est dissoute dans 20 cm³ d'eau distillée et additionnée de 2 cm³ d'empois d'amidon, on ajoute alors 0,5 g de bicarbonate de sodium et commence le titrage à l'iode, dès que la coloration bleue est atteinte on rajoute alors au fur et à mesure 3 à 4 g de bicarbonate et on continue l'addition d'iode. Le titrage est terminé quand 0,1 cm³ d'iode donne une coloration persistant au moins 1 minute. La fin du dosage est assez difficile à saisir.

Sulfinales : La prise d'essai est dissoute dans 20 cm³ d'eau distillée et bouillie sous courant d'azote, on additionne de 2 cm³ d'empois d'amidon et acidifie par 5 cm³ de SO₄ H₂ 10 %. On titre très rapidement pour éviter toute oxydation par l'oxygène de l'air. On a donc additionné un volume d'iode correspondant au sulfinate présent dans l'échantillon.

Dans un deuxième dosage avec une prise d'essai identique on titre en présence de CO₂ Na H. On additionne ainsi un volume total d'iode correspondant au sulfinate et au sulfonate présent dans l'échantillon.

$$V \text{ (total)} = V \text{ (sulfinate)} + V \text{ (sulfonate)}$$

Par différence on a donc le volume d'iode correspondant au sulfonate présent dans l'échantillon. Le calcul du pourcentage se fait par application des formules :

$$\% \text{ sulfonate} = \frac{N. M. V.}{20 P.}$$

$$\% \text{ sulfinate} = \frac{N. M. V.}{40 P.}$$

N = Normalité de la solution d'iode.

M = Masse moléculaire en g de sulfonate ou de sulfinate.

V = Volume d'iode ajouté en cm³.

P = Poids de la prise d'essai en g.

SULFONATES

Cyclohexylamino N-méthanesulfonate de sodium

6,7 g de combinaison bisulfite de formol titrant 90 % de forme sulfonique sont solubilisés dans 10 cm³ d'eau distillée, on ajoute 5 g de cyclohexylamine (soit un excès de 10 %) et l'ensemble est porté à 60° pendant 30 mn au bain-marie. On reprend ensuite par 200 cm³ d'alcool absolu et refroidi à 0°, après 4 h on obtient 8 g de précipité blanc qui est essoré et séché sous vide sur anhydride phosphorique.

Rdt = 80 %.

Fc = jaunissement vers 200°.

Dosage iodométrique : prise d'essai 31,3 mg
iode 0,0102 N
V = 25,2 cm³, soit 88,4 %.

Analyse : C₇H₁₄O₃NSNa (215,23)

Cal. %	N	6,50
Tr. %		5,65

Spectre I.R. : tableau I et planche A.

Cyclohexylamino acétonitrile

9 g de C₆H₁₁NH—CH₂—SO₃Na sont dissous dans 15 cm³ d'eau et on ajoute en agitant à 20°, selon la technique de BUCHERER [13], 3 g de CNK en solution dans 5 cm³ d'eau (un excès de cyanure ne gêne pas la réaction). Après 1 h de contact, la couche huileuse qui décanse est extraite au chloroforme séchée sur carbonate de sodium et, après avoir chassé le solvant, distillée sous vide.

Rdt = 5 g 85 %

Eb._{0,1} = 75° - 80°

Fi = 24°

Littérature [33] F = 18°
[20] F = 24°

Chlorhydrate : dans la solution étherée de 1 g de nitrile, on fait passer un courant de HCl, rendement quantitatif. On recristallise dans alcool-éther.

Fc = 170° - 180° (déc.) Littérature [77] 193° - 194°
avec décomposition à partir de 176°.

Analyse : C₈H₁₅N₂Cl (174,68)

Cal. %	N	16,02	Cl	20,30
Tr. %		15,61		20

Aminocyclohexanol-2 N-méthanesulfonate de sodium trans

Même technique que précédemment. 6,7 g de combinaison bisulfite et 5,8 g d'amino-2 cyclohexanol trans [13] portés à 60° pendant 30 mn. Après ce temps, l'eau est chassée sous vide et on reprend trois fois à l'alcool absolu en éliminant chaque fois l'alcool par distillation sous vide. Quand le produit commence à se solidifier, on reprend alors par l'éther anhydre plusieurs fois jusqu'à obtention d'une poudre blanche très hygroscopique. On essore rapidement et sèche sous vide sur P₂O₅.

Rdt = 8,5 g 85 %

Dosage iodométrique : prise d'essai 28,8 mg
 $\bar{V} = 23,25 \text{ cm}^3$
 iode 0,0102 N
 soit 95 %.

Spectre I.R. : tableau I et planche A.

Analyse : $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_4\text{NSNa}$ (231,23)

Cal. %	N 6,05
Tr. %	5,22

Aminocyclohexanol-2 acétonitrile trans

Obtenu avec un rendement de 90 % par la méthode générale, il ne supporte pas la distillation même sous un vide de 0,1 mm, qui provoque la dégradation en aminoalcool initial. Ce nitrile a été caractérisé par son chlorhydrate préparé à partir du produit brut, par passage de HCl dans une solution étherée et recristallisation dans alcool-éther.

Chlorhydrate Fc = $150^\circ - 155^\circ$ (déc.)

Analyse : $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ON}_2\text{Cl}$ (190,68)

Cal. %	C 50,39	H 7,93	N 14,69
Tr. %	50,08	7,95	14,51

Un résultat absolument identique a été obtenu en faisant la synthèse de ce nitrile à partir de l'amino-2 cyclohexanol trans et de la cyanhydrine du formol.

Cyanhydrine

50 cm³ de solution de formol à 30 % (0,05 mole) sont additionnés d'une solution de 25 g de cyanure de sodium dissous dans 50 cm³ d'eau.

En refroidissant à 0° et en agitant magnétiquement on ajoute goutte à goutte 25 g de SO_4H_2 dissous dans 50 cm³ d'eau et on laisse l'agitation pendant 30 mn après l'addition. Après ce temps on extrait avec 2 litres d'éther en 3 fois. sèche sur sulfate de sodium et chasse le solvant, on distille ensuite la cyanhydrine sous vide.

Eb₂₄ = 120° Rdt = 12 g

Nitrile

A 11,5 g (0,1 mole) d'amino-2 cyclohexanol dissous dans 50 cm³ d'alcool, on ajoute 5,7 g (0,1 mole) de cyanhydrine. On agite magnétiquement pendant 1 h à la température ambiante.

L'alcool est ensuite chassé sous vide pour donner 15 g de produit brut.

La distillation s'accompagne de décomposition, mais à partir du produit brut on peut faire le chlorhydrate avec un très bon rendement et il est identique à celui obtenu en passant par le sulfonate.

Aminocyclohexanol-2 N-méthanesulfonate de sodium cis

Sa préparation est identique à celle de l'isomère trans, mais le produit obtenu est cependant beaucoup moins soluble dans l'eau et il précipite par simple addition d'alcool. A partir de 2,9 g d'amino alcool cis [34] et de 3,35 g de combinaison bisulfite, et après addition de 100 cm³ d'alcool on isole 4 g de sulfonate que l'on essore et sèche sur P_2O_5 sous vide.

Rdt = 4 g, 80 %

Fc = décomposition à partir de 170°.

Dosage iodométrique : prise essai 16,75 mg
 $V = 6,2 \text{ cm}^3$
 iode 0,0198 N
 soit : 85 %.

Spectre I.R. : tableau I et planche A.

Analyse : $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_4\text{NSNa}$

Cal. % N 6,05

Tr. % 5,4

Aminocyclohexanol-2 acétonitrile cis

1,5 g du sulfonate précédent en solution dans 3 cm^3 d'eau sont additionnés de 600 mg de cyanure de potassium et, en agitant, on porte la température à 50° jusqu'à obtention d'une couche huileuse qui décante. Celle-ci est extraite à l'éther que l'on sèche sur sulfate de sodium et concentre sous vide ; on obtient ainsi 900 mg de nitrile brut, caractérisé par son spectre I.R. qui montre une absorption à 2235 cm^{-1} (liquide pur).

Méthylaminocyclohexanol-2 N-méthanesulfonate de sodium trans

6,7 g de formol bisulfite de 6,5 g de méthylamino-2 cyclohexanol trans [51] en solution aqueuse concentrée sont chauffés à 60° selon la technique habituelle et la solution obtenue est concentrée sous vide. Les produits visqueux sont repris par l'alcool absolu trois fois et chaque fois l'alcool est chassé sous vide. Par trituration du résidu dans l'éther anhydre on obtient 10,3 g d'une poudre blanche très hygroscopique. On essore rapidement et sèche sous vide en présence de P_2O_5 .

Rdt = 85 %

Dosage iodométrique : prise essai 27,3 mg
 $V = 20,2 \text{ cm}^3$
 iode 0,0102 N
 soit 92,5 %

Spectre I.R. : tableau I et planche B.

Analyse : $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_4\text{NSNa}$ (245,26)

Cal. % N 5,70

Tr. % 5,22

Méthylaminocyclohexanol-2 acétonitrile trans

4,9 g du sulfonate précédent sont traités par le cyanure de sodium selon le procédé déjà employé ; après extraction et distillation en tube de Karrer on obtient 2,8 g de nitrile.

$\text{Eb}_{0,1} = 125^\circ - 135^\circ$. Rdt = 85 %.

Chlorhydrate : (alcool éther)

Fc = $135^\circ - 137^\circ$.

Analyse : $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{ON}_2\text{Cl}$ (204,71)

Cal. % C 52,80 H 8,37 N 13,68

Tr. % 52,40 8,36 13,68

Les mêmes résultats ont été obtenus par synthèse de ce nitrile à partir du méthylamino-2 cyclohexanol trans et de formol cyanhydrine selon la technique donnée plus haut.

Méthylaminocyclohexanol-2 N-méthanesulfonate de sodium cis

Même procédé que pour l'isomère trans, mais le temps de chauffage a dû être prolongé pendant 2 h à 80°.

Rdt = 90 %

Fc = décomposition 170° - 180°.

Dosage iodométrique : prise essai 30 mg
V = 10,3 cm³
iode 0,0198 N
soit 84,6 %

Spectre I.R. : tableau I et planche B.

Analyse : C₈H₁₆O₄NSNa (245,26)

Cal. % N 5,70

Tr. % 4,6

Méthylaminocyclohexanol-2 acétonitrile cis

2,5 g du sulfonate précédent sont dissous dans le minimum d'eau et on ajoute 600 mg de cyanure de potassium, on agite et porte à 50° jusqu'à séparation d'une huile incolore, que l'on extrait à l'éther qui est séché sur sulfate de sodium anhydre et concentré sous vide.

Rdt = 1,5 g

Spectre I.R. du liquide brut : —C ≡ N 2240 cm⁻¹.

Chloro-2 cyclohexylamino N-méthanesulfonate de sodium cis

4,5 g de combinaison bisulfite du formol en solution aqueuse concentrée sont additionnés de 4 g de chloro-2 cyclohexylamine cis [16] et agités 10 mn ; il se produit une cristallisation rapide. Le précipité blanc, brillant, cristallisé en lamelles est essoré, lavé à l'eau et séché sous vide sur P₂O₅.

Rdt = 98 %

Fc = 165° - 170°

Dosage iodométrique : prise d'essai 18 mg
V = 11,65 cm³
iode 0,0102 N
soit 83 %.

Spectre I.R. : tableau I et planche B.

Essai de recristallisation : A chaud le précipité est soluble dans l'alcool absolu mais il ne recristallise pas à froid cependant l'addition de quelques gouttes d'eau induit cette cristallisation.

Analyse : C₇H₁₃O₃NSNaCl (249,7)

Cal. % N 5,61

Tr. % 5,11

Chloro-2 cyclohexylamino acétonitrile cis

1 g de sulfonate est mis en suspension dans 5 cm³ d'eau, additionné de 300 mg de cyanure alcalin et agité à la température ambiante jusqu'à ce que tout le sulfonate ait disparu (1 h environ). On extrait alors à l'éther, sèche sur carbonate et dans la solution étherée du nitrile on fait passer du chlorure d'hydrogène donnant le chlorhydrate avec un rendement de 94 %.

Fm = 190° (déc.)

Analyse : $C_8H_{14}N_2Cl_2$ (208,14)

Cal. %	N	13,46	Cl	34,07
Tr. %		13,40		34,80

Aminométhylcyclohexanol-2 N-méthanésulfonate de sodium trans

Suivant la même technique que pour les autres dérivés hydroxylés, on obtient 5 g de sulfonate à partir de 4 g d'amino alcool [52].

Rdt — 5 g

Fc = pâteuse à 110°

Dosage iodométrique : prise essai 26 mg
 $V = 19,8 \text{ cm}^3$
 iode 0,0102 N
 soit 95,5 %

Spectre I.R. : tableau I.

Analyse : $C_8H_{16}O_4NSNa$ (245,26)

Cal. %	N	5,7
Tr. %		5,6

Aminométhylcyclohexanol-2 acétonitrile trans

2,3 g d'amino-méthyl cyclohexanol-2 N-méthanésulfonate de sodium et 0,7 g de cyanure de potassium sont chauffés à 50° dans 5 cm³ d'eau jusqu'à ce qu'il se décante une huile incolore que l'on extrait au chloroforme qui est séché sur sulfate de sodium et concentré, donnant ainsi un résidu de 1,4 g.

Spectre I.R. : liquide brut — $C \equiv N$ 2342 cm⁻¹.

SULFINATES

Cyclohexylamino N-méthanésulfinate de sodium

6,8 g de rongalite titrant 85 % de sulfoxylate sont dissous dans 10 cm³ d'eau distillée et désaérée par barbotage d'azote à ébullition. On ajoute 5 g de cyclohexylamine soit un excès de 10 %. La solution est portée à 60° pendant 2 h, on maintient un bulle à bulle d'azote dans la solution pendant toute l'opération. On reprend ensuite par 200 cm³ d'acétone et on refroidit. Le précipité blanc obtenu est filtré, lavé à l'acétone puis à l'éther, plusieurs fois, en ayant soin de l'exposer le moins possible à l'air, et l'on sèche sous vide sur P₂O₅.

Rdt = 8 g, soit 80 %

Ce sulfinate se présente sous la forme d'une poudre blanche brillante à odeur fortement aminée.

Fc = jaunissement à partir de 140° et décomposition à 215°-220°.

Spectre I.R. : tableau II et planche C.

Dosage iodométrique : prise essai 10 mg
 $V : 20,2 \text{ cm}^3$
 iode 0,0094 N
 soit 94 %

Analyse : $C_7H_{14}O_2NSNa$ (199,2)

Cal. %	N	7,03
Tr. %		6,35

Cyclohexylamino acétonitrile

On ajoute, à 2 g de sulfoxylate en solution dans 5 cm³ d'eau, une solution concentrée de 700 mg de CNK dissous dans 1 cm³ d'eau, puis prudemment, par petites fractions, 3 à 4 cm³ d'eau oxygénée à 110 volumes. Une réaction très vive se produit et une couche huileuse se sépare qui après refroidissement est extraite à l'éther. L'éther est séché sur carbonate de sodium et sur cette solution, on fait directement le chlorhydrate.

Rdt = 1 g, soit 76 %

Fc = 182° - 183° (déc.) (alcool-éther)

Analyse : C₈H₁₅N₂Cl (174,68)

Cal. % N 16,04 Cl 20,30

Tr. % 16,15 20,15

Le spectre I.R. de ce chlorhydrate d'aminonitrile est identique à celui préparé à partir du sulfonate.

En opérant dans les mêmes conditions que précédemment mais avec de l'eau oxygénée à 40 volumes seulement et en portant à ébullition pendant 5 mn, il se forme un léger trouble. On extrait au chloroforme et après avoir séché et chassé le solvant, un produit solide et une huile se séparent. L'ensemble est repris à l'éther anhydre et on obtient ainsi 150 mg d'une poudre blanche recristallisée dans l'alcool absolu.

Fm = 228° - 230°

Spectre I.R. : amide I 1668 cm⁻¹

amide II 1567 cm⁻¹

Analyse :

Tr. % C 56,30 H 8,32 O 18,78 N 16,44

Aminocyclohexanol-2 N-méthanesulfinate de sodium trans

A 6,8 g de rongalite à 85 % dissous dans 10 cm³ d'eau distillée et désaérée, on ajoute 5,6 g d'amino-2 cyclohexanol trans et on porte l'ensemble à 60° pendant 2 h en maintenant dans la solution un courant d'azote. Après ce temps, l'eau est éliminée sous vide en atmosphère d'azote et l'on reprend plusieurs fois par de l'alcool absolu et à chaque fois on chasse l'alcool sous vide. Quand le produit commence à se solidifier on reprend par l'éther anhydre jusqu'à obtention d'une poudre blanche très hygroscopique. Cette dernière est essorée et séchée sous vide.

Rdt = 9 g, soit 85 %

Spectre I.R. : tableau II et planche C.

Dosage iodométrique : prise essai 10 mg.

V = 19,6 cm³

I₂ = 0,0094 N

soit 98,5 %

Analyse : C₇H₁₄O₂NSNa (215,23)

Cal. % N 6,51

Tr. % 5,9

Aminocyclohexanol-2 N-méthanesulfinate de sodium cis

Sa préparation est identique à celle de l'isomère trans et le rendement est de 90 %.

Spectre I.R. : bande à $1150-1200\text{ cm}^{-1}$
ce qui semble indiquer que le
produit est fortement oxydé.

Dosage iodométrique : prise essai 10 mg
 $V = 16,2\text{ cm}^3$
 $I_2 = 0,0094\text{ N}$
soit 84 %.

Analyse : $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_3\text{NSNa}$ (215,23)
Cal. % N 6,51
Tr. % 5,24.

Méthylaminocyclohexanol-2 N-méthanesulfinate de sodium trans

6,5 g de méthylamino-2 cyclohexanol sont traités par la rongalite (6,8 g à 85 %) de façon identique aux dérivés précédents. Les produits de réaction sont ensuite repris par 200 cm^3 d'acétone et refroidis pendant quelques heures. Le précipité obtenu est filtré, et séché sous vide sur P_2O_5 .

Rdt = 10,5 g, soit 90 %.

Fc = 170° (déc.).

Spectre I.R. : tableau II et planche C.

Dosage iodométrique : prise essai 12 mg
 $V = 21,7\text{ cm}^3$
 $I_2 = 0,0094\text{ N}$
soit 97,5 %.

Analyse : $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_3\text{NSNa}$ (229,26)
Cal. % N 6,11
Tr. % 5,5

Méthylaminocyclohexanol-2 acétonitrile trans

Préparé à partir de 2 g de sulfinate, selon la technique déjà donnée pour le cyclohexylamino N-méthanesulfinate de sodium (page 71) on en obtient 1,2 g que l'on caractérise par son chlorhydrate, identique à celui préparé à partir du sulfonate.

Méthylaminocyclohexanol-2 N-méthanesulfinate de sodium cis

De préparation identique à celle de l'isomère trans, il est cependant nécessaire de concentrer sous vide pour éliminer partiellement l'eau avant de reprendre par l'acétone. A partir de 3,4 g de méthylamino-2 cyclohexanol cis on obtient 5 g de sulfinate.

Rdt = 90 %

Spectre I.R. : très forte bande à $1180-1200\text{ cm}^{-1}$.
le produit est certainement oxydé.

Dosage iodométrique : 1) prise essai 15 mg
iode 0,0094 N
 $V = 20\text{ cm}^3$
2) avec CO_2NaH
iode 0,0094 N
 $V = 23,5\text{ cm}^3$
soit 73,5 % sulfinate
et 26,7 % sulfonate.

Aminométhylcyclohexanol-2 N-méthanésulfinate de sodium trans

4 g d'aminométhyl-2 cyclohexanol trans sont traités selon la technique habituelle par 3,5 g de rongalite, après concentration successive en atmosphère d'azote on isole 4 g de produit.

Rdt = 60 %.

Fm = fusion pâteuse à 140° avec décomposition.

Spectre I.R. : absorption intense à 1140-1190 cm^{-1} .

Dosage iodométrique : prise 12 mg
iode 0,0094 N
 $V = 16 \text{ cm}^3$ soit 72 %.

Analyse : $\text{C}_6\text{H}_{16}\text{O}_3\text{NSNa}$ (229,26)

Cal. % N 6,1

Tr. % 5,1.

Chloro-2 cyclohexylamino N-méthanésulfinate de sodium cis

A 3,5 g de choro-2 cyclohexylamine cis on ajoute 3,5 g de rongalite, après 2 h à 60° on précipite dans 300 cm^3 d'alcool absolu. Après 4 h à 0° on obtient 5 g de poudre blanche.

Dosage iodométrique : 1) prise essai 14,55 mg

$V = 19 \text{ cm}^3$

$I_2 = 0,0094 \text{ N}$.

2) avec CO_3NaH

$V = 22 \text{ cm}^3$

$I_2 = 0,0094 \text{ N}$.

soit 55 % sulfinate

18,5 % sulfonate.

ACIDES SULFONIQUES

Acide cyclohexylamino N-méthanésulfonique

2,10 g de $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{Na}$ sont dissous dans 5 cm^3 d'eau et on ajoute à froid un excès d'acide chlorhydrique 2 N. Le précipité blanc insoluble dans l'eau est essoré, lavé à l'eau, et séché sous vide sur P_2O_5 .

Rdt = 1,6 g soit, 80 %.

Cet acide sulfonique est cristallisé en lamelles brillantes.

Fc = 170° avec décomposition.

Spectre I.R. : tableau III et planche D.

Dosage iodométrique : prise 19,3 mg
iode 0,0094 N
 $V = 19 \text{ cm}^3$ soit 89,4 %.
Pas de forme SO_3^- .

Analyse : $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_3\text{NS}$ (193,25)

Cal. % C 43,50 H 7,82 N 7,25

Tr. % 43,30 7,60 7,15

Acide aminocyclohexanol-2 N-méthanésulfonique trans .

4 g du sulfonate correspondant sont mis en suspension dans 20 à 30 cm^3 d'alcool absolu. En refroidissant à -5° , -10° on fait passer de l'acide chlorhydrique gazeux jusqu'à réaction franchement acide, la solution est ensuite reprise par de l'éther anhydre jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de précipitation. Le précipité est essoré et séché sous vide sur P_2O_5 . On obtient ainsi 5 g de solide.

Dosage iodométrique : pas de forme SO_3^- et 60 % d'acide sulfonique.

Le produit brut ainsi obtenu est mis en suspension dans 50 cm³ de méthanol et on le purifie de la façon suivante :

On régénère 50 cm³ de résine Dowex 50 (2,2 meq/cm³) avec de l'acide chlorhydrique normal, on lave ensuite à l'eau jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'ions chlorures. On rince alors la résine trois fois avec du méthanol anhydre pour qu'elle ne retienne pas trop d'eau. L'échangeur ainsi régénéré est disposé en lit dans un bécher plongé dans une saumure à -15° (la température au sein de la résine ne doit pas dépasser -10°). La suspension méthanolique est alors ajoutée et on laisse en contact 15 mn environ en agitant de temps en temps. Quand la solution est devenue claire on décante la résine, on la lave 5 fois avec 10 cm³ de méthanol et les solutions méthanoliques sont précipitées dans deux litres d'éther anhydre. On essore, sèche et on obtient l'acide aminocyclohexanol-2 N-méthanésulfonique à l'état pur, se présentant sous la forme d'une poudre blanche. La déminéralisation est contrôlée par spectrophotométrie de flamme.

Rdt = 3 g

Fc = 133° - 135° (déc.).

Spectre I.R. : tableau III et planche E.

Dosage iodométrique : prise 20,9

iode 0,0094 N

V = 20,2 cm³

soit 95 % d'acide sulfonique.

Analyse : $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_4\text{NS}$ (209,25)

Cal. % C 40,18 H 7,22 N 6,70

Tr. % 39,20 7,03 6,62.

Acide aminocyclohexanol-2 N-méthanésulfonique cis

1,2 g du sulfonate de sodium correspondant est dissous dans un peu d'eau et on acidifie goutte à goutte par de l'acide chlorhydrique concentré. On obtient un précipité blanc insoluble dans l'eau qui est lavé à l'eau, essoré et séché sous vide.

Rdt = 700 mg.

Fc = 175° (déc.)

Spectre I.R. : tableau III et planche E.

Dosage iodométrique : prise 20,9 mg

iode 0,0094 N

V = 17 cm³ soit 80 %.

Pas de forme $-\text{SO}_3^-$.

Analyse : $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_4\text{NS}$ (209,25)

Cal. % C 40,18 H 7,22 N 6,70

Tr. % 40,35 6,84 6,53.

Acide aminométhylcyclohexanol-2 N-méthanésulfonique trans

On opère suivant la même technique que celle donnée pour l'acide aminocyclohexanol-2 N-méthanésulfonique, c'est-à-dire action de HCl gazeux sur une suspension alcoolique du sel de sodium suivie d'une purification sur échangeur d'ion.

5 g de sulfonate conduisent ainsi à 3 g d'acide sulfonique pur.

Rdt = 70 %.

Fc = 105° - 110° (pâteuse).

Spectre I.R. : tableau III et planche E.

Dosage iodométrique : prise 22,3 mg
iode = 0,0094 N
V = 20,3 cm³ soit 99 %.

Analyse : C₈H₁₇O₄NS (223,28)
Cal. % C 43,03 H 7,68 N 6,27
Tr. % 43,50 7,54 5,81

Acide méthylaminocyclohexanol-2 N-méthanesulfonique trans

L'acidification conduite de façon identique à la précédente laisse un acide sulfonique brut mais la purification sur échangeur d'ions le décompose. Nous avons vérifié que le produit brut était bien de l'acide sulfonique par son spectre I.R. qui est identique à celui de l'acide pur obtenu par la méthode suivante :

A 5 g de méthylamino-2 cyclohexanol trans en solution alcoolique on ajoute 5 cm³ de formol à 37 % et en maintenant la température à 0° on fait passer un courant d'anhydride sulfureux jusqu'à saturation. On observe une rapide séparation de lamelles brillantes et l'addition d'éther achève la cristallisation. On essore et sèche sous vide.

Rdt = 8 g, soit 93 %
Fc = 133°-136° avec décomposition.
Spectre I.R. : tableau III et planche F.
Dosage iodométrique : prise 22,3 mg
iode 0,0094 N
V = 20 cm³ soit 94 %.

Analyse : C₈H₁₇O₄NS (223,28)
Cal. % C 43,03 H 7,68 N 6,27
Tr. % 42,62 7,57 6,11.

Acide méthylaminocyclohexanol-2 N-méthanesulfonique cis

La synthèse de cet acide conduite de la même façon que celle de l'isomère trans permet, à partir de 2 g d' amino alcool, d'obtenir 3 g d'acide sulfonique.

Rdt = 90 %.
Fc = 128°-129°.
Spectre I.R. : tableau III et planche F.
Dosage iodométrique : prise 22,3 mg
iode 0,0094 N
V = 19,4 cm³ soit 91 %.

Analyse : C₈H₁₇O₄NS (223,28)
Cal. % C 43,03 H 7,68 N 6,27
Tr. % 43,11 7,90 6,47.

Acide chloro-2 cyclohexylamino N-méthanesulfonique cis.

2 g de sulfonate de sodium sont solubilisés dans 10 cm³ d'alcool absolu et on fait barboter à -10° du chlorure d'hydrogène. Après saturation on précipite avec 100 cm³ d'éther. Le produit est alors purifié par recristallisation dans l'alcool.

Rdt = 1,5 g.
Fc = 142°-144°.
Spectre I.R. : tableau III et planche D.
Dosage iodométrique : prise d'essai 12,6 mg.
iode 0,0094 N.
V = 10 cm³, soit 88 %.

Analyse : C₇H₁₄O₃NSCl (227,71).
Cal. % C 36,92 H 6,20 N 6,19 Cl 15,57
Tr. % 36,12 5,94 5,98 15,38

ACIDES SULFINIQUES

Acide cyclohexylamino N-méthanesulfonique

On dissout 2 g de sulfoxylate correspondant dans le minimum d'eau désaérée et on ajoute, en agitant et en refroidissant, de l'acide acétique pur goutte à goutte jusqu'à pH acide. L'acide sulfonique, insoluble dans l'eau, précipite, on le filtre, le lave à l'eau désaérée et le sèche sous vide.

Rdt = 1,6 g (90 %).

Spectre I.R. : planche D.

Dosage iodométrique : prise 10 mg
iode = 0,0094 N
V = 24 cm³
soit 100 % acide sulfoxylique.

Analyse : C₇H₁₅O₂NS (177,25)

Cal. % N 7,90

Tr. % 7,62.

Acidification de l'aminocyclohexanol-2 N-méthanesulfinate de sodium trans

2 g de sulfinate sont dissous dans 20 cm³ de méthanol absolu et on fait passer du HCl gazeux, en refroidissant à -10° jusqu'à réaction fortement acide. On reprend ensuite la solution par de l'éther anhydre plusieurs fois jusqu'à obtention d'une poudre légèrement jaune.

Rdt = 1 g.

Spectre I.R. : forte bande à 980 cm⁻¹ SO₃--
» » à 1215 cm⁻¹ —SO₃--.

Dosage iodométrique : 1) prise 10,2 mg
V = 4,5 cm³
iode 0,0094 N
soit 20 % de sulfinate

2) CO₃NaH
V = 8 cm³
iode 0,0094 N
soit 33,8 % d'acide sulfonique.

Les solutions éthérées sont concentrées sous vide à froid laissant un résidu visqueux qui ne contient plus de soufre. On reprend par l'ammoniaque et extrait au chloroforme, on récupère ainsi 800 mg d'aminocyclohexanol trans que l'on caractérise par son chlorhydrate.

Acidification de l'aminocyclohexanol-2 N-méthanesulfinate de sodium cis

A 1 g de sulfinate en solution aqueuse désaérée on ajoute goutte à goutte, en refroidissant entre 0° et 5° et en agitant, de l'acide acétique pur. On obtient ainsi un précipité blanc brillant que l'on filtre, lave rapidement à l'eau glacée et sèche sous vide.

Rdt = 600 mg

Fc = 170° avec décomposition.

Spectre I.R. : Il est strictement superposable
à celui de l'acide sulfonique correspondant.

Dosage iodométrique : 1) prise 19,3 mg
 $V = 0 \text{ cm}^3$
 $I_2 = 0,0094 \text{ N}$
soit 0 % de sulfinat.
2) avec $\text{CO}_3\text{Na H}$
 $V = 19,5 \text{ cm}^3$
 $I_2 = 0,0094 \text{ N}$
soit 95 % d'acide sulfonique.

Analyse : calculée pour acide sulfonique

$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_4\text{NS}$ (209,25)

Cal. %	C	40,18	H	7,22	N	6,70
Tr. %		40,68		7,09		6,71

Acidification du méthylaminocyclohexanol-2 N-méthanésulfinate de sodium trans

2 g de sulfinat en solution dans le méthanol sont acidifiés par HCl gazeux, la solution est ensuite concentrée sous vide en atmosphère d'azote et à 0°, le résidu obtenu est repris par l'éthanol absolu qui précipite un produit blanc, que l'on filtre et sèche sous vide.

Rdt = 600 mg.

Spectre I.R. : très forte bande à 1140 cm^{-1} , SO_4^{--}
moyenne à 1055 cm^{-1} — SO_2^-

Dosage iodométrique : 1) prise 10,3 mg
 $V = 6,3 \text{ cm}^3$
 $I_2 = 0,0094 \text{ N}$
soit 29,7 %
2) $\text{CO}_3\text{Na H}$
 $V = 10 \text{ cm}^3$
soit 19,75 %.

Les filtrats concentrés conduisent à un résidu visqueux ne contenant plus de soufre : après traitement à l'ammoniaque à froid et extraction au chloroforme on récupère 800 mg de méthylamino-2 cyclohexanol trans.

Acidification du méthylaminocyclohexanol-2 N-méthanésulfinate de sodium cis

L'acidification conduite de façon identique à celle de l'isomère trans ne donne qu'un précipité inorganique et un résidu visqueux ne contenant pas de soufre ; à partir de ce dernier on récupère le méthylamino-2 cyclohexanol cis.

L'aminométhyl-2 cyclohexanol N-méthanésulfinate de sodium trans et le chloro-2 cyclohexylamino N-méthanésulfinate de sodium cis conduisent à des dégradations identiques.

DOSAGES POTENTIOMÉTRIQUES

Les dosages sont effectués avec un pHmètre Philips P. R. 4900 et les lectures sont faites à + ou —0,05 unité de pH.

Les solutions des acides aminosulfoniques sont faites par pesée directe et dilution à 10 cm³ pour avoir des solutions 0,01 N.

Le titrage est effectué à la soude ou à l'acide chlorhydrique 0,1 N de manière à ce que la dilution n'intervienne pas.

Le calcul des pK est réalisé comme nous l'avons dit plus haut par application de la formule :

$$pK = pH + \log \frac{(\text{acide en excès})}{(\text{base forte ajoutée})}$$

Si on appelle X la concentration en base forte ajoutée, la formule devient (puisque nous avons une concentration initiale d'acide de 0,01 N) :

$$pK = pH + \log \frac{1-X}{X}$$

on peut donc calculer l'erreur sur le pK en connaissant l'erreur sur X et en négligeant l'erreur sur la concentration initiale qui est très faible vis-à-vis de la précédente. On a :

$$\Delta pK = \Delta pH + \Delta \log \frac{1-X}{X}$$

En dérivant le logarithme, on trouve :

$$\Delta \log \frac{1-X}{X} = 0,43 \times \frac{\Delta X}{X (1-X)}$$

L'erreur de lecture de la burette est de 0,01.

L'erreur de lecture du pHmètre est de 0,05.

On trouve ainsi que l'erreur maximum entre 0,1 et 0,4 cm³ de soude ajouté est :

$$\Delta pK = \pm 0,1.$$

Dosage de l'acide cyclohexylamino N-méthanésulfonique

Prise d'essai 19,3 mg NaOH 0,090 N

V cm ³ NaOH	pH			
	T°=40°	20°	4°	
0	4,4	4,4	4,5	
0,05	5,1	5,25	5,45	
0,10	5,35	5,5 *	5,75	pK = 6,5
0,15	5,60	5,70	5,95	
0,20	5,80	5,85 *	6,10	pK = 6,54
0,25	6,05	6	6,25	
0,30	8,65	6,1 *	6,35	pK = 6,53
0,35		6,2	6,45	
0,40	9	6,3 *	6,5	pK = 6,65
0,45		6,40	6,6	
0,50	9,2	6,50	6,65	
0,55		6,60	6,75	On prend pK=6,55 ± 0,1
0,60	9,35	6,65	6,85	à 20°.
0,65			6,90	
0,70	9,45	6,85	7	
0,75		7	7,05	
0,80	9,55	7,1	7,15	
0,85			7,23	
0,90	9,7	7,55		
0,95		10	7,5	
1,00	9,82	10,1	7,6	
1,05			7,85	
1,10		10,25	8,4	
1,15			10,7	
1,20		10,4	10,85	
1,25			10,95	
1,30		10,5	11,05	

* = Valeurs qui ont donné lieu au calcul du pK.

Dosage de l'acide chloro-2 cyclohexylamino N-méthanésulfonique cis

Prise d'essai 22,75 mg NaOH 0,1 N

V cm ³ NaOH	pH		
	T°=20°	4°	
0	3,63	3,65	
0,05	3,88	4,05	
0,1	4,10 *	4,30	pK = 5,05
0,15	4,25	4,50	
0,20	4,40 *	4,65	pK = 5
0,25	4,50		
0,30	4,65 *	4,95	pK = 5,02
0,35	4,75	5,08	
0,40	4,85 *	5,22	pK = 5,02
0,45	5,05	5,35	
0,50	5,20	5,52	
0,55		5,74	
0,60	5,70	6,03	On prend pK = 5,02 ± 0,1 à 20°
0,65	8,30	6,60	
0,70	8,65	8,65	
0,75	8,90	10	
0,80	9,15	10,6	
0,85	9,35	10,95	
0,90	9,60	11,15	
0,95			
1	10,05	11,4	
1,1	10,35	11,5	
1,2	10,55	11,65	
1,3	10,70	11,72	

Dosage des acides méthylaminocyclohexanol-2 N-méthanesulfoniques

Prise d'essai 22,3 mg NaOH 0,1 N

V cm ³ NaOH	pH		
	T°=20°	4°	
<i>Trans</i>			
0	4	4,05	pK = 5,75
0,05	4,5	4,65	
0,10	4,8 *	4,85	
0,15	5,95		pK = 5,70
0,20	5,10 *	5,20	
0,25	5,30		pK = 5,67
0,30	5,45 *	5,40	
0,35	9,7		On prend pK = 5,70 ± 0,1 à 20°.
0,40	9,75	5,55	
0,45			
0,50	9,9	5,85	
0,55			
0,60	10	6,15	
0,70	10,12	6,60	
0,80	10,35	10,45	
0,90	10,40	10,62	
1	10,45	10,75	
<i>Cis</i>			
0	4,4	3,80	pK = 5,55
0,05	4,85	4,45	
0,10	5,20	4,60 *	
0,15			pK = 5,50
0,20	5,65	4,90 *	
0,25			pK = 5,52
0,30	9,50	5,15 *	
0,35			pK = 5,52
0,40	9,60	5,35 *	
0,45			On prend pK = 5,52 ± 0,1 à 4°.
0,50	9,75	5,65	
0,55			
0,60	9,80	5,95	
0,70	9,90	6,70	
0,80	9,98	9,55	
0,90	10,05		
1	10,12	9,60	

Dosage de l'acide aminométhylcyclohexanol-2 N-méthanésulfonique trans

Prise d'essai 22,3 mg NaOH 0,1 N

V cm ³ NaOH	pH		
	T° = 20°	4°	
0	4	4,05	pK = 6
0,05	4,60	5,05	
0,10	5,05 *	5,40	
0,15	5,26	5,60	pK = 6,04
0,20	5,44 *	5,78	
0,25	5,56	5,93	pK = 6,03
0,30	5,66 *	6,05	
0,35	5,76	6,18	pK = 6,04
0,40	5,87 *	6,26	
0,45	5,98	6,38	On prendra pK = 6,03 ± 0,1 à 20°.
0,50	6,05	6,50	
0,55	6,15	6,60	
0,60	6,25	6,70	
0,65	6,38	6,80	
0,70	6,50	6,95	
0,75	6,62	7,10	
0,80	6,80	7,30	
0,85	7,04	7,55	
0,90	7,40	8,07	
0,95	9,15	9,35	
1	9,40	10,2	
1,1	9,70	10,8	
1,2	9,85	11,1	
1,3	10,05	11,3	

Dosage de l'acide aminocyclohexanol-2 N-méthanésulfonique trans

Prise d'essai 20,9 mg NaOH 0,09 N

V cm ³ NaOH	pH		
	T° = 25°	4°	
0,05	4,30	4,35	pK = 5,5
0,10	4,50 *	4,65	
0,15	4,65	4,80	pK = 5,48
0,20	4,78 *	4,95	
0,25	4,85	5,05	pK = 5,40
0,30	4,97 *	5,20	
0,35	5,05	5,30	pK = 5,48
0,40	5,13 *	5,35	
0,45	5,20	5,40	On prend pK = 5,45 ± 0,1 à 25°.
0,50	5,30	5,50	
0,55	5,40	5,55	
0,60	5,45	5,65	
0,65	5,55	5,70	
0,70	5,65	5,80	
0,75	5,80	5,90	
0,80	6	5,95	
0,85	8,75	6,05	
0,90	8,90	6,15	
0,95	9	6,30	
1	9,1	6,45	
1,1	9,2	7	
1,2	9,35	10,15	
1,3	9,5	10,40	

DEUXIÈME PARTIE

Cyclohexyl guanidine

a) Selon la technique de BRAUN [6] 10 g (0,074 mole) de chlorhydrate de cyclohexylamine additionnés de 4,5 g (0,10 mole) de cyanamide sont dissous dans 50 cm³ d'alcool absolu et portés au reflux pendant 6 h. On concentre ensuite, à la pression atmosphérique, jusqu'à la moitié du volume initial. Le refroidissement donne un précipité blanc fondant à 150°-160°, et l'addition d'éther aux filtrats finit la précipitation du chlorhydrate brut donnant une réaction de Sakaguchi positive.

Recristallisation : par lavage à l'acétone à ébullition, comme le préconise BRAUN, le point de fusion reste inchangé. Par recristallisation « en triangle » avec comme solvant l'alcool et l'éther, on récupère 5 g de cristaux de chlorhydrate de cyclohexyl amine $F_c = 202^{\circ}$ - 204° . Le point de fusion, du mélange restant, monte à 180°, mais à partir de ce moment la purification devient très laborieuse. Un temps de chauffage de 24 h n'améliore pas le résultat.

b) Nous avons modifié la technique de BRAUN en opérant sur des quantités stoechiométriques et en portant la température à 120°-130° en tube scellé.

6,75 g de chlorhydrate de cyclohexylamine (0,05 mole) sont additionnés de 2,1 g de cyanamide (0,05 mole) et mis en solution dans 50 cm³ d'alcool absolu. L'ensemble est porté pendant 6 h à 120°-130° en tube scellé. Après avoir concentré à 1/2 sous pression atmosphérique, on refroidit et additionne d'éther (100 cm³). On obtient ainsi 7 g de chlorhydrate brut que l'on reprend par la potasse alcoolique en quantité stoechiométrique et filtre. Il reste ainsi 4 g d'un produit visqueux jaune qui, repris par du chloroforme ne tarde pas à donner des cristaux, légèrement jaunes, fondant à 225° correspondant au chlorhydrate de cyclohexyl guanidine (1,5 g) formé par attaque du solvant.

Analyse : $C_7H_{16}N_3Cl$ (177,68)

Cal. %	C 47,31	H 9,08	N 23,65
Tr. %	47,29	9,18	23,69

Le chloroforme est alors évaporé et le résidu est repris par de l'alcool absolu dans lequel on fait barboter du chlorure d'hydrogène. Le chlorhydrate de cyclohexylguanidine est ainsi obtenu à l'état très pur.

Rdt = 3,5 g.

Recristallisation (alcool) : Fm = 231°5-233°.

Analyse : $C_7H_{16}N_3Cl$ (177,68)

Cal. %	C	47,31	H	9,08	N	23,65
Tr. %		47,34		8,73		23,25

I.R. = 1665 cm^{-1} ; 1640 cm^{-1} ; 1610 cm^{-1} .

Base libre : 5 g de chlorhydrate sont dissous dans le minimum d'eau et la base est libérée à froid par addition de soude en solution concentrée. La base est insoluble dans le benzène et l'éther, elle est extraite à l'acétate d'éthyle ; l'extraction faite, il cristallise rapidement des lamelles brillantes d'acétate de cyclohexyl guanidine.

Rdt = 4,5 g

Fm = 222°-224°.

Analyse : $C_9H_{19}O_2N_3$ (201,27)

Cal. %	C	53,70	H	9,52	N	20,89
Tr. %		53,44		9,68		20,72

A partir de cet acétate on peut faire le picrate et le chlorhydrate.

Picrate : Fm = 232°5-234°

Analyse : $C_{13}H_{18}O_7N_6$ (370,32)

Cal. %	N	22,69
Tr. %		22,62.

La meilleure technique pour purifier le produit a été la suivante :

7 g de chlorhydrate brut sont repris par la soude en solution concentrée à 0° et on extrait avec 100 cm³ d'alcool isoamylique en trois fois ; on sèche sur carbonate de sodium additionné de 0,5 g de bicarbonate de sodium. La solution filtrée, on vérifie par spectrophotométrie de flamme, l'absence de soude. Les filtrats sont alors concentrés sous vide et le résidu est transformé en chlorhydrate de cyclohexyl guanidine qui est ainsi obtenu pur (6 g).

C'est à partir de ce chlorhydrate que la base peut être libérée et extraite selon la même technique, la première opération ayant éliminé la cyclohexylamine lors de la distillation de l'alcool isoamylique.

N-cyclohexanol-2 guanidine trans

Nous avons réalisé la synthèse d'Erlenmeyer de plusieurs façons :

a) 7,5 g (0,05 mole) de chlorhydrate d' amino-2 cyclohexanol additionnés de 2,5 g de cyanamide (0,05 mole) sont dissous dans 50 cm³ d'alcool absolu et portés à 120°-130° en tube scellé pendant 6 h. Le produit de la réaction est ensuite refroidi et versé dans 300 cm³ d'éther anhydre ; il cristallise ainsi 3 g de chlorhydrate initial et le résidu obtenu est alors impossible à purifier davantage.

b) L'augmentation du temps de chauffage ou de la quantité de cyanamide n'améliore pas ce résultat.

c) Si la température est portée à 180° on observe une forte polymérisation.

A partir de la thiourée :

3,8 g de thiourée et 5,75 g d' amino-2 cyclohexanol trans sont dissous dans 100 cm³ d'alcool et on ajoute 13,5 g de Cl_2Hg en solution hydro-alcoolique. On porte le tout à reflux pendant 2 jours sans observer la moindre formation de guanidine, la réaction de Sakaguchi étant négative.

A partir de sulfate de S-méthyl iso-thiourée :

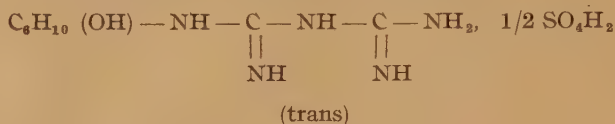
Le sulfate de S-méthyl isothiourée est préparé selon la méthode de ARNDT [2].

7 g de ce sulfate (0,05 mole) et 5,75 g (0,05 mole) d' amino-2 cyclohexanol sont portés à reflux dans 150 cm³ d'alcool amylique (Eb. = 138°) jusqu'à ce qu'il ne se dégage plus de méthyl mercaptan (24 h environ).

En laissant refroidir, on obtient une forte cristallisation, les cristaux sont essorés et séchés (5 g).

Fm = 178°-180° (alcool-eau).

On a vraisemblablement obtenu une diguanidine :



Analyse : C₁₆H₃₄O₂N₁₀, SO₄H₂ (502,5).

Cal. %	N	27,88
Tr. %		28,28

Déplacement d'un groupement NH₂ de la guanidine :

5,75 g d' amino-2 cyclohexanol et 4,75 g de chlorhydrate de guanidine sont portés à reflux pendant 3 jours dans 150 cm³ d'alcool isoamylique (Eb. 130°), aucun dégagement d'ammoniac n'est observé et la réaction de Sakaguchi reste négative.

Par ouverture de l'époxy-cyclohexane :

A partir de chlorhydrate, on libère 3 g de guanidine par la potasse alcoolique en quantité stoechiométrique, on filtre et les filtrats sont additionnés de 4,9 g d'époxy-cyclohexane. On porte à 110° en tube scellé pendant 4 h. Le produit de la réaction ne donne pas de réaction de Sakaguchi et la guanidine s'est polymérisée.

Synthèse à partir de la cyclohexanol-2 cyanamide trans :

a) Cyclohexanol-2 cyanamide trans : 11,5 g d' amino-2 cyclohexanol trans sont mis en solution benzénique et on ajoute goutte à goutte, en refroidissant à 15°, 34 cm³ d'une solution étherée de bromure de cyanogène [47, 4, 22] à 1,6 g de CNBr/cm³. On vérifie alors que l'on a bien atteint la neutralisation, sinon, on ajoute encore du CNBr jusqu'à neutralité.

Le bromhydrate d' amino-2 cyclohexanol est isolé en quantité théorique par filtration, les filtrats sont ensuite concentrés sous vide et repris plusieurs fois par du benzène, chaque fois le benzène étant chassé sous vide pour éliminer totalement le bromure de cyanogène. On obtient ainsi 6,6 g (95 %) de résidu huileux jaune clair. Spectre I.R., p. 58.

Un essai de distillation sous vide polymérise cette cyanamide.

b) N-cyclohexanol-2 guanidine trans :

1 g de chlorure d'ammonium est solubilisé dans 50 cm³ de méthanol, on y ajoute 3 g de cyclohexanol cyanamide et on porte l'ensemble à 140° pendant 15 h en tube scellé. On chasse ensuite le solvant et on reprend par une solution de carbonate de sodium. On extrait trois fois à l'éther pour éliminer la cyana-

mide qui n'a pas réagi puis on reprend par la soude en solution concentrée et extrait à l'alcool isoamylique. Le séchage est effectué sur carbonate additionné de bicarbonate de sodium comme pour la cyclohexyl guanidine (page 85). On concentre alors sous vide pour éliminer NH_3 et on obtient ainsi 3 g de résidu visqueux (90 %).

La base libre ne peut être caractérisée par son chlorhydrate, le sulfate, le nitrate ou le picrate, ces sels ne cristallisant pas. Cependant nous en obtenons le carbonate, le Reineckate et un complexe de cadmium selon les techniques suivantes :

Reineckate : 300 mg de guanidine brute en solution aqueuse concentrée sont additionnés d'une solution saturée de sel de Reinecke. Le précipité abondant obtenu est essoré et séché.

$$\text{Fm} = 174^{\circ}\text{--}176^{\circ}.$$

Les filtrats laissés à la glacière abandonnent de magnifiques cristaux qui ont un point de fusion de :

$$\text{Fm} = 180^{\circ}\text{--}181^{\circ}.$$

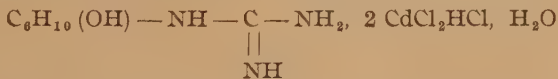
Analyse : $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}_9\text{S}_4\text{C}_2$ (494).

Cal. %	C 26,72	H 4,85	N 25,50
Tr. %	26,92	4,77	26,01

La réaction de Sakaguchi est positive sur les deux échantillons de cristaux.

Complexe de cadmium :

Selon la technique de SCHENK [43] 300 mg de guanidine brute sont solubilisés dans 1 cm^3 d'eau, on ajoute quelques gouttes d'acide chlorhydrique jusqu'à réaction franchement acide, on introduit alors 1 g de CdCl_2 en solution aqueuse et on laisse la solution se concentrer à l'air ; au bout de quelques jours on obtient des cristaux de complexe répondant à la formule :



Analyse : $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_3, 2 \text{ CdCl}_2, \text{HCl}, \text{H}_2\text{O}$ (578,35)

Cal. %	C 14,54	H 3,14	N 7,26	Cl^- 30,60
Tr. %	14,57	3,13	7,26	30,00

Carbonate :

14 g de cyclohexanol-2 guanidine trans purifiés sont repris par la soude et extraits à l'alcool isoamylique comme précédemment. On vérifie par spectrophotométrie de flamme l'absence de sodium.

On concentre alors sous vide pour éliminer NH_3 et les résidus sont repris à nouveau par 150 cm^3 d'alcool isoamylique. Après avoir ajouté 1 cm^3 d'eau distillée on fait barboter du CO_2 jusqu'à saturation, laisse ensuite cristalliser pendant plusieurs heures à 0° et l'on obtient ainsi 10 g de carbonate, par addition d'éther aux filtrats on isole encore 4 g.

$\text{Fc} = 175^{\circ}\text{--}180^{\circ}$ avec décomposition.

Analyse : $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_6, \text{CO}_3\text{H}_2$ (376,44).

Cal. %	C 47,85	H 8,57	N 22,33
Tr. %	47,44	8,64	22,03

Essai de synthèse de la N-méthyl N-cyclohexanol-2 guanidine trans
N-méthyl N-cyclohexanol-2 cyanamide trans

6,5 g de méthylamino-2 cyclohexanol trans en solution benzénique (100 cm³) sont additionnés selon la technique déjà donnée, de 17 cm³ de solution étherée de CNBr. Le bromhydrate de méthylamino-2 cyclohexanol est filtré et on concentre ensuite jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de bromure de cyanogène.

(3 g = 75 %)

Spectre I.R. (page 60).

Un essai de distillation sous vide de 0,1 mm conduit à la méthyl-1 hexahydrobenzoxazolidine-2 trans, que l'on caractérise par son spectre I. R. (page 60). C = N—H 1680 cm⁻¹ et par son chlorhydrate :

Fc = 245°-247°.

Analyse : C₈H₁₅ON₂Cl (193,68)

Cal. % C 49,87 H 7,80 N 14,47

Tr. % 50,39 8,03 14,90

I.R. du chlorhydrate (KBr) :

1680 cm⁻¹ C = NH

1610 cm⁻¹ NH₂⁺

2400-2800 cm⁻¹ NH₂⁺

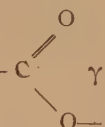
Le traitement par le chlorure d'ammonium en solution aqueuse ne donne aucune réaction à 140°. A 160° on est conduit à la méthyl-1 hexahydro benzoxazolidone-2 trans.

Fc = 50°-51° Litt. [31] F = 50°-51°

Analyse : C₈H₁₃O₂N (155,19)

Cal. % C 61,92 H 8,44 N 9,03

Tr. % 62,27 8,63 9,50

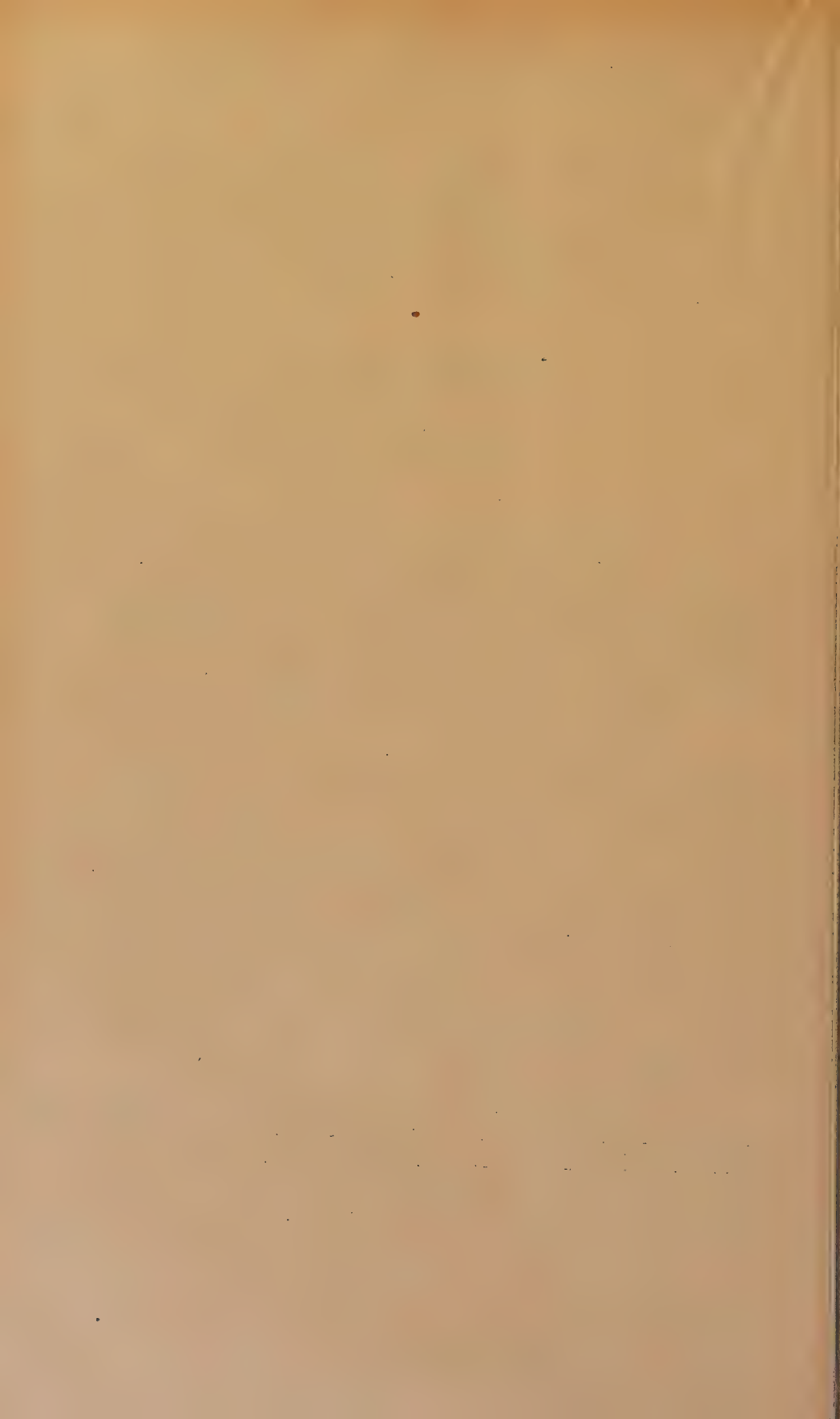
I. R. :  γ lactone 1780 cm⁻¹ (page 60).

CONCLUSION

Dans la première partie de ce travail nous avons donc exposé en détails l'étude des aminométhane sulfonates et sulfinates cyclohexaniques. L'analyse I.R. a permis de montrer la structure de ces composés et de mettre en évidence la liaison carbone-soufre. Cette même analyse sur les acides aminométhanesulfoniques a révélé la nature amphotère des composés, caractère qui se maintient également en solution aqueuse démontré par les dosages acido-basiques.

La nature bi-ionique des acides suscite quelques considérations sur le problème de la détoxification. En effet, si comme l'ont montré BOISSIER et ses collaborateurs [II], les acides ont un indice de détoxification bien supérieur à celui des sels de sodium, on devrait reconsidérer l'interprétation donnée par BERSIN (p. 13) et faire peut-être intervenir la chute de basicité de l'amine ou bien conférer à la forme bi-ionique une pénétration biologique supérieure à celle de la forme anionique. Il n'en reste pas moins qu'une étude comparée de la détoxification des sels de sodium et des acides correspondants vient d'être entreprise dans nos laboratoires par Monsieur MIQUEL, Chargé de recherche au C.N.R.S., que nous remercions bien vivement de la contribution qu'il apportera à la solution de ce problème.

Dans la deuxième partie, nous avons abordé l'étude des guanidino cyclohexanols en réalisant la synthèse de deux de ces composés. L'étude de leurs aminométhane sulfonates et sulfinates sera poursuivie. Nous essaierons par la suite de transposer les résultats obtenus aux molécules beaucoup plus complexes des antibiotiques.



BIBLIOGRAPHIE

(Première Partie)

- [1] J. ABELIN et M. PERELSTEIN. — *Bull. Soc. Chim.*, 1917, **22**, 314.
- [2] E. BADER et H.-D. HERMANN. — *Chem. Ber.*, 1955, **88**, 41.
- [3] H. BAUER. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1939, **61**, 617.
- [4] M. BAZLEN. — *Ber.*, 1927, **60**, 1470.
- [5] L.-J. BELLAMY. — *The infrared spectra of complex molecules*, 2^e édition, John Wiley et Sons, Inc. New-York, p. 259.
- [6] *Ibid.*, p. 360.
- [7] BERSIN. — In « Ion Exchangers in Organic and Biochemistry », Intersci. Public., New-York, 1957.
- [8] A. BINZ et E. ISAAC. — *Ber.*, 1908, **41**, 3381.
- [9] A. BINZ et Th. MARX. — *Ber.*, 1910, **43**, 2350.
- [10] N.-B. BJERRUM. — *Z. Physiol. Chem.*, 1923, **104**, 147.
- [11] J.-R. BOISSIER, J. PHILIPPE, F. ZUCKERKANDL, B. ORES, J. TEILLON, C. DUMONT et Mlle Y. BOILLOT. — *C. R. Acad. Sci.*, 1959, **249**, 1415.
- [12] W.-A. BONNER. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 3508.
- [13] L. BRUNEL. — *C. R. Acad. Sci.*, 1903, **137**, 199.
- [14] H. BUCHERER. — *Ber.*, 1904, **37**, 2825.
- [15] H. BUCHERER. — *Ber.*, 1906, **39**, 2796.
- [16] MC CASLAND. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1949, **71**, 637.
- [17] C.-N. CAUGHAM et H.-V. TARTAR. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1941, **63**, 1265.
- [18] G. COSTEANU, R. FREYMAN et A. NAHERNIAC. — *C. R. Acad. Sci.*, 1935, **200**, 819.
- P. JOB, M. FREYMAN et R. FREYMAN. — *Ibid.* 1043.
- [19] S. DÉTONI et D. HADZI. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 3163.
- [20] L.-J. EXNER, L.-S. LUSKIN et P.-L. DE BENNEVILLE. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 4841.
- [21] A. FAESSLER et M. GOERING. — *Naturwissenschaften* 1943, **31**, 567 et *Chem. Zbl.*, 1944, 1066.
- [22] H. FOX. — *J. Org. Chem.*, 1953, **18**, 990.
- [23] M. FREYMAN et P. RUMPF. — *C. R. Acad. Sci.*, 1935, **201**, 606.
- [24] FRIEDMANN. — Brevet U.S. 2.458.584, et *Chem. Abstr.*, 1949, **43**, 3470.

- [25] FRITZ. — *Amer. Rev. Tuberc.* — 1943, **47**, 97 et *Chem. Abstr.* 1943, **37**, 6338.
- [26] L. GALATIS. — *Helv. Chim. Acta*, 1921, **4**, 574, et *Bull. Soc. Chim.*, 1922, **32**, 267.
- [27] E.-N. GUR'YANOVA et YA-KA SÜR'KIN. — *Zh. fiz. Khim.*, 1949, **23**, 105, et *Chem. Abstr.*, 1949, **43**, 5245.
- [28] R.-M. HANN. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1935, **57**, 2166.
- [29] L.-J. HARRIS et T.-W. BIRCH. — *Biochem. J.*, 1930, **24**, 1080.
- [30] R.-M. HERBST. — *J. Org. Chem.*, 1957, **22**, 1139.
- [31] H.-G. HOULTON et H.-V. TARTAR. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1938, **60**, 544.
- [32] Ch. IVANOV. — *Dokl. Akad. Nauk. S.S.S.R.*, 1953, **93**, 1041, et *Chem. Abstr.*, 1953, **49**, 970.
- [33] R.-A. JEFFREYS et E.-B. KNOTT. — *J. Chem. Soc.*, 1952, 4632.
- [34] W.-S. JOHNSON et E.-N. SCHUBERT. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1950, **72**, 2189.
- [35] J. KAMLET. — *Brevet U.S.* 2.295,481 et *Chem. Abstr.*, 1943, **37**, 1228.
- [36] E. KNOEVENAGEL et E. MERCKLIN. — *Ber.*, 1904, **37**, 4087.
- [37] E. KNOEVENAGEL. — *Ber.*, 1904, **37**, 4073.
- [38] E. KNOEVENAGEL et H. LEBACH. — *Ber.*, 1904, **37**, 4094.
- [39] A. KOTELKO. — *Acta Polon. Pharm.*, 1955, **12**, 57 et *Chem. Abstr.*, 1957, **51**, 17792.
- [40] LAUER. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1935, **57**, 2360.
- [41] W. LEE LEWIS et H.-E. BENT. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1926, **48**, 949.
- [42] R. LEPETIT. — *Gazz. Chim. Ital.* 1917, **47**, 197 et *Bull. Soc. Chim.* 1918, **24**, 73.
- [43] W. LOGEMANN et G.-P. MIORI. — *Arz. Forsch.*, 1955, **5**, 213.
- [44] W. LOGEMANN, F. LAURIA et D. ARTINI. — *Nature*, 1960, **185**, 532.
- [45] E. MALÉC. — *Roczniki Państwowego Zakładu Hig.*, 1951, **2**, 177, et *Chem. Abstr.*, 1952, **46**, 7998.
- [46] L. MAROS. — *Magyar Kem.*, 1958, **64**, 41 et *Chem. Abstr.*, 1958, **52**, 11661.
- [47] L. MEISTER et BRUNIG. — *Chem. Zbl.* 1929, 2631.
- [48] MICHAELIS et MIZUTANI. — *Z. Phys. Chem. (Leipzig)*, 1925, **116**, 135. *Ibid.*, **116**, 350.
- [49] M. MOUSSERON et R. GRANGER. — *Bull. Soc. Chim.*, 1947, **14**, 850.
- [50] M. MOUSSERON, F. WINTERITZ et Mme MOUSSERON-CANET. — *Bull. Soc. Chim.*, 1953, **20**, 737.
- [51] M. MOUSSERON et GODCHOT. — *C. R. Acad. Sci.*, 1933, **196**, 621.
- [52] M. MOUSSERON, J. JULIEN et F. WINTERITZ. — *Bull. Soc. Chim.*, 1948, **15**, 882.
- [53] M. MÜLLER. — *Ber.*, 1873, **6**, 1031.
- [54] L. NEELAKANTAN et W.-H. HARTUNG. — *J. Org. Chem.*, 1959, **24**, 1943.
- [55] R. OTTO. — *Ber.*, 1880, **13**, 1272.
- [56] S. PATNAIK et S.-S. GUHA-SIECAR. — *J. Indian Chem. Soc.*, 1953, **30**, 563 et *Chem. Abstr.*, 1954, **48**, 4180.
- [57] PRUD'HOMME. — *Bull. Soc. Chim.*, 1900, **23**, 456.
- [58] RAIZISS. — *Science* 1943, **98**, 350 et *Chem. Abstr.*, 1944, **38**, 1631. — *J. Amer. Pharm. Assoc.* 1944, **33**, 43 et *Chem. Abstr.*, 1944, **38**, 1845.

- [59] F. RASCHIG et W. PRAHL. — *Ann. Chem.* 1926, **448**, 265 et *Bull. Soc. Chim.*, 1926, **40**, 1185.
- [60] H. REINKING, E. DEHNEL et H. LABHARDT. — *Ber.*, 1905, **38**, 1069.
- [61] RUGGIERI. — *Gior. Med. Mil.* 1957, **107**, 239 et *Chem. Abstr.*, 1959, **53**, 21978.
- [62] P. RUMPF. — *Bull. Soc. Chim.*, 1938, **5**, 871.
- [63] P. RUMPF. — *Ibid.* 1935, **2**, 882.
- [64] P. RUMPF. — *C. R. Acad. Sci.*, 1937, **204**, 592.
- [65] P. RUMPF. — *La théorie de l'ion amphotère*, Hermann et Cie, Paris, 1936.
- [66] SCHONBERG. — *Ann. des fals.*, 1339, **32**, 178.
- [67] R.-L. SHRINER et A.-H. LAND. — *J. Org. Chem.*, 1941, **6**, 888.
- [68] A. SIMON et H. KRIEGSMANN. — *Chem. Ber.*, 1956, **89**, 1718.
Ibid. p. 1883.
Ibid. p. 2378.
Ibid. p. 2390.
- [69] C.-W. SMITH, D.-G. NORTON et S.-A. BALARD. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 748.
- [70] M. SULZBACHER et G. SCHROETER. — *Ber.*, 1928, **61**, 1616.
- [71] F. TOFFOLI et V. EVDOKINOFF. — *Ann. Chim. Rome*, 1951, **41**, 705.
- [72] M.-R. TRUTTER. — *J. Chem. Soc.*, 1955, 3064.
- [73] A. WADMUNDZKI. — *Roczn. Chem.* 1938, **18**, 865 et *Chem. Abstr.*, 1939, **33**, 6689.
- [74] H. WEBER. — *Biol. Z.*, 1930, **218**, 1.
- [75] WILLEMS. — *Bull. Soc. Chim. Belges*, 1955, **64**, 747.
- [76] Yatsi MIRSKII. — *Zh. Obshch. Khim.*, 1951, **21**, 486 et *Chem. Abstr.*, 1951, **45**, 8471.
- [77] N. ZELINSKY et B. ARZIBACHEFF. — *Ber.*, 1907, **40**, 3053.
- [78] Brevets allemands :
- | | | | | |
|---------|----|-------------------|-----------|------|
| 245 756 | et | <i>Chem. Zbl.</i> | 1912, I, | 1522 |
| 263 460 | | » | 1913, II, | 831 |
| 264 014 | | » | 1913, II, | 1182 |
| 260 235 | | » | 1913, II, | 105 |
- [79] Brevets allemands, *Angew. Chem.* 1954, **66**, 349.
- | | | |
|---------|---------|---------|
| 614 941 | 635 398 | 666 573 |
| 618 447 | 638 265 | 667 844 |
| 623 450 | 646 409 | 667 845 |
- [80] Brevets :
- | | | | |
|----------------|-----------|----|--|
| Américains | 2 229 127 | et | <i>Chem. Abstr.</i> , 1941, 35 , 3037 |
| | 2 295 481 | » | 1943, 37 , 1228 |
| | 2 309 248 | » | 1943, 37 , 3883 |
| | 2 365 599 | » | 1945, 39 , 4510 |
| | 2 432 850 | » | 1948, 42 , 2136 |
| Allemands Ger. | 728 533 | » | 1944, 38 , 376 |
| | 833 809 | » | 1953, 47 , 3345 |
| | 834 698 | » | 1953, 47 , 3343 |
| Anglais | 699 531 | » | 1954, 48 , 1068 |
| Autrichien | 160 687 | » | 1953, 47 , 7541 |

[81] Brevets :

<i>Américains</i>	2 078 440	et <i>Chem. Abstr.</i> ,	1937, 31 , 4445
	2 193 788	»	1940, 34 , 4864
	2 229 127	»	1941, 35 , 3037
	2 234 981	»	1941, 35 , 4160
	2 295 481	»	1943, 37 , 1228
	2 309 248	»	1943, 37 , 3883
	2 309 841	»	1943, 37 , 4207
	2 313 695	»	1943, 37 , 5168
	2 358 031	»	
	2 398 990	»	1946, 40 , 4234
	2 432 850	»	1948, 42 , 2136
	2 458 584	»	1949, 43 , 3470
	2 458 585	»	1949, 43 , 3470
	2 649 460	»	1954, 48 , 8270
<i>Allemands</i>	414 799	et <i>Chem. Zbl.</i>	1925, II, 769
	415 626		
<i>Ger.</i>	728 533	et <i>Chem. Abstr.</i> ,	1944, 38 , 376
	833 809	»	1953, 47 , 3345
	834 698	»	1953, 47 , 3343
	877 614	»	1958, 52 , 10183
	1 008 292	»	1959, 53 , 18966
<i>D. B. P.</i>	877 614	et <i>Chem. Zbl.</i> ,	1953, 7352
<i>Français</i>	752 688	et <i>Chem. Abstr.</i> ,	1934, 28 , 1140
	556 372	et <i>Chem. Zbl.</i> ,	1925, I, 1367
	556 636		
	613 691		
<i>Espagnol</i>	217 481	et <i>Chem. Abstr.</i> ,	1956, 50 , 6520
<i>Japonais</i>	7 634 ('58)	et <i>Chem. Abstr.</i> ,	1960, 54 , 2378
	7 369 ('58)	»	1960, 54 , 2262
<i>Autrichien</i>	160 687	et <i>Chem. Abstr.</i> ,	1953, 47 , 7541
<i>Anglais</i>	469 325	et <i>Chem. Astr.</i> ,	1938, 32 , 591
	452 153	»	1937, 31 , 708
	699 531	»	1954, 48 , 1068
<i>Suisse</i>	116 634	et <i>Chem. Abstr.</i> ,	1947, 41 , 994

[82] Brevets :

<i>Américains</i>	2 146 280	et <i>Chem. Abstr.</i> ,	1939, 33 , 3495
	2 373 870	»	1945, 39 , 3586
	2 582 840		

[83] Brevets :

<i>Allemands</i>	254 711	et <i>Chem. Zbl.</i> ,	1913, I, 349
	259 503	»	1913, II, 1741

BIBLIOGRAPHIE

(Deuxième Partie)

- [1] F. ARNDT et B. ROSENAU. — *Ber.*, 1918, **24**, 412.
- [2] F. ARNDT. — *Ber.*, 1921, **27**, 2236.
- [3] A. BANNOW. — *Ber.*, 1871, **4**, 161.
- [4] F. BAUM. — *Ber.*, 1908, **41**, 523.
- [5] L. J. BELLAMY. — *The Infrared spectra of complex molecules*, 2^e édit. John Wiley et Sons, Inc. New York, page 168.
- [6] C.-E. BRAUN. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1933, **55**, 1280.
- [7] J.-V. BRAUN. — *Ber.*, 1900, **33**, 2724.
- [8] M. DAVIS et W. JONES. — *Trans. Faraday Soc.*, 1958, **54**, 1454, et *Chem. Abstr.* 1959, **53**, 14044.
- [9] E. ERLÉNMEYER. — *Ber.*, 1870, **3**, 896.
- [10] J. FABIAN. M. LEGRAND et P. POIRIER. — *Bull. Soc. Chim.*, 1956, 1499.
- [11] Wm. R. FEARON. — *Sci. Proc. Roy. Dublin Soc.*, 1941, **22**, 415 et *Chem. Abstr.*, 1941, **35**, 7319.
- [12] G. FODOR et K. KOCZKA. — *J. Chem. Soc.*, 1952, 850.
- [13] Hr.-C. FOSTER. — *Ber.*, 1874, **7**, 294.
- [14] E. FROMM, P. FANTH et J. FISCH. — *J. Prakt. Chem.*, 1930, **124**, 163. et *Chem. Abstr.*, 1930, **24**, 1845.
- [15] B. GENZ. — *Ber.*, 1869, **2**, 686.
- [16] Ibid., 1870, **3**, 225.
- [17] W. GRAUBNER. — *Z. Ges. Exptl. Med.*, 1938, **63**, 527, et *Chem. Abstr.*, 1930, **24**, 3542.
- [18] V. GRIGNARD. — *Traité de Chimie organique*, Masson et Cie, Paris, 1939, T. **14**, p. 146.
- [19] Ibid., T. **14**, p. 147.
- [20] Ibid., T. **14**, p. 148.
- [21] Ibid., T. **14**, p. 150.
- [22] V. GRIGNARD. — *Bull. Soc. Chim.*, 1921, **30**, 214.
- [23] HENRY et WHEELER. — *Chem. Zbl.*, 1908, 1467.

- [24] KEIICHI SHIMADA. — *J. Soc. Ind. Japan*, 1933, **36**, 82 et *Chem. Abstr.*, 1933, **27**, 3111.
- [25] Ibid. *J. Soc. Rubber Ind. Japan*, 1937, **10**, 533 et *Chem. Abstr.*, 1938, **32**, 5233.
- [26] W. KOENIG. — *J. f. Prakt. Chem.*, 1904, **69**, 1, et *Bull. Soc. Chim.*, 1905, **34**, 418.
- [27] L. KOESS et J. GRUSSKIEWICZ. — *Ber.*, 1902, **35**, 3598.
- [28] W.-D. KUMLER. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 814.
- [29] H. LECHER et F. GRAF. — *Ber.*, 1923, **56**, 1326.
- [30] S. MILLER. — *J. Chem. Soc.*, 1949, 2722.
- [31] M. MOUSSERON, Ph. WINTERITZ et Mme MOUSSERON-CANET. — *C. R. Acad. Sci.*, 1952, **235**, 373.
- [32] M. NENCKI et N. SIEBER. — *J. Prakt. Chem.*, 1878, **17**, et *Ber.*, 1878, **11**, 1689.
- [33] J.-F. OLIN et F.-B. DAINS. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1930, **52**, 3322.
- [34] P.-L. PICKARD et J.-W. POLLY. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 5169.
- [35] P. PIERRON. — *C. R. Acad. Sci.*, 1910, **151**, 1364.
- [36] V. PIOVANO. — *Gazz. Chim. Ital.*, 1928, **58**, 245 et *Bull. Soc. Chim.*, 1928, **44**, 1527.
- [37] K. POLLER. — *Ber.*, 1926, **59**, 1927.
- [38] RATKE. — *Ber.*, 1879, **12**, 717.
- [39] Ibid., 1887, **20**, 1066.
- [40] Ibid., 1890, **23**, 1670.
- [41] R. ROYE. — *J. Chem. Soc.*, 1949, 1665.
- [42] S. SAKAGUCHI. — *J. Biochem.*, 1925, **5**, 13, 133.
- [43] M. SCHENK. — *Z. Phys. Chem.*, 1904, **43**, 72, et *Bull. Soc. Chim.*, 1905, **34**, 457.
- [44] Ibid., *Arch. der Pharmaz.*, 1911, **249**, 463 et *Bull. Soc. Chim.*, 1912, **12**, 408.
- [45] M. SCHENCK et GRAEVENITZ. — *Z. Physiol. Chem.*, 1924, **141**, 132, et *Bull. Soc. Chim.*, 1926, **40**, 954.
- [46] M. SCHENCK. — *Arch. der Pharmaz.*, 1909, **247**, 490 et *Bull. Soc. Chim.*, 1910, **8**, 1380.
- [47] SCHOLL. — *Ber.*, 1896, **29**, 1822.
- [48] H. SCHOTTE, H. PRIEWE et H. ROESCHISEN. — *Z. Physiol. Chem.*, 1928, **174**, 119, et *Chem. Abstr.*, 1928, **22**, 1759.
- [49] J. SCHURZ, E. TREIFER et H. TOPLAK. — *Z. Electrochem.*, 1956, **60**, 67, et *Chem. Abstr.*, 1956, **50**, 6916.
- [50] G.-B.-L. SMITH. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1929, **51**, 476.
- [51] M.-X. SULLIVAN. — *J. Biol. Chem.*, 1936, **116**, 233, et *Chem. Abstr.*, 1937, **31**, 631.
- [52] M.-X. SULLIVAN et W.-C. HESS. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1936, **58**, 47.
- [53] TAWILDAROW. — *Ber.*, 1872, **5**, 477.
- [54] F. TIEMANN. — *Ber.*, 1870, **3**, 6.
- [55] C.-J. WEBER. — *J. Biol. Chem.*, 1930, **86**, 217.
- [56] W. WEITH. — *Ber.*, 1874, **7**, 843.
- [57] Ibid. 1874, **7**, 937.
- [58] Ibid. 1875, **8**, 295.

[59] Brevets :			
<i>Américains :</i>	2 425 341	et <i>Chem. Abstr.</i> ,	1947, 41 , 7414
<i>Anglais :</i>	279 884	»	1928, 22 , 2951
	285 873	»	1929, 23 , 154
	286 196	»	1929, 23 , 155
	604 693	»	1949, 43 , 1066
<i>Canadien :</i>	281 121	»	1928, 22 , 2951
<i>Allem. : Ger.</i>	514 248	»	1931, 25 , 1263
<i>Franç. :</i>	736 174	»	1933, 27 , 1526
[60] Brevets :			
<i>Améric. :</i>	1 630 769	»	1927, 21 , 2274
	1 648 184	»	1928, 22 , 433
	1 662 392	»	1928, 22 , 1366
<i>Allem. : Ger.</i>	481 994	»	1929, 23 , 5197
	579 145	»	1933, 27 , 4631
	632 130	»	1937, 31 , 1826
	630 996	»	1937, 31 , 111
<i>Anglais :</i>	258 203	»	1927, 21 , 3057
<i>Français :</i>	640 017	»	1929, 23 , 847
<i>Japonais :</i>	101 564	»	1934, 28 , 5084
[61] Brevets :			
<i>Améric. :</i>	1 805 889	»	1931, 25 , 3776
<i>Allem. : Ger.</i>	509 264	»	1931, 25 , 712
	535 070	»	1932, 26 , 1299
	576 020	»	1934, 28 , 487
<i>Anglais :</i>	272 686	»	1928, 22 , 1783
	285 932	»	1929, 23 , 242
[62] Brevets :			
<i>Améric. :</i>	1 727 060	et <i>Chem. Abstr.</i> ,	1929, 23 , 5197
<i>Canadien :</i>	277 565	»	1928, 22 , 2756
[63] Brevets :			
<i>Anglais :</i>	297 029	»	1929, 23 , 2447
<i>Français :</i>	659 004	»	1929, 23 , 5194
[64] Brevets :			
<i>Américain :</i>	1 716 081	»	

ERRATA

[19] *J. Chem. Soc.*, 1955, 3163.

Première Partie

Deuxième Partie

[1] *Bull. Soc. Chim.*, 1918, **24**, 412.

[2] *Bull. Soc. Chim.*, 1921, **27**, 2236.

[8] *Chem. Abstr.*, 1959, **53**, 1200.



PLANCHES



PLANCHE A



PLANCHE A

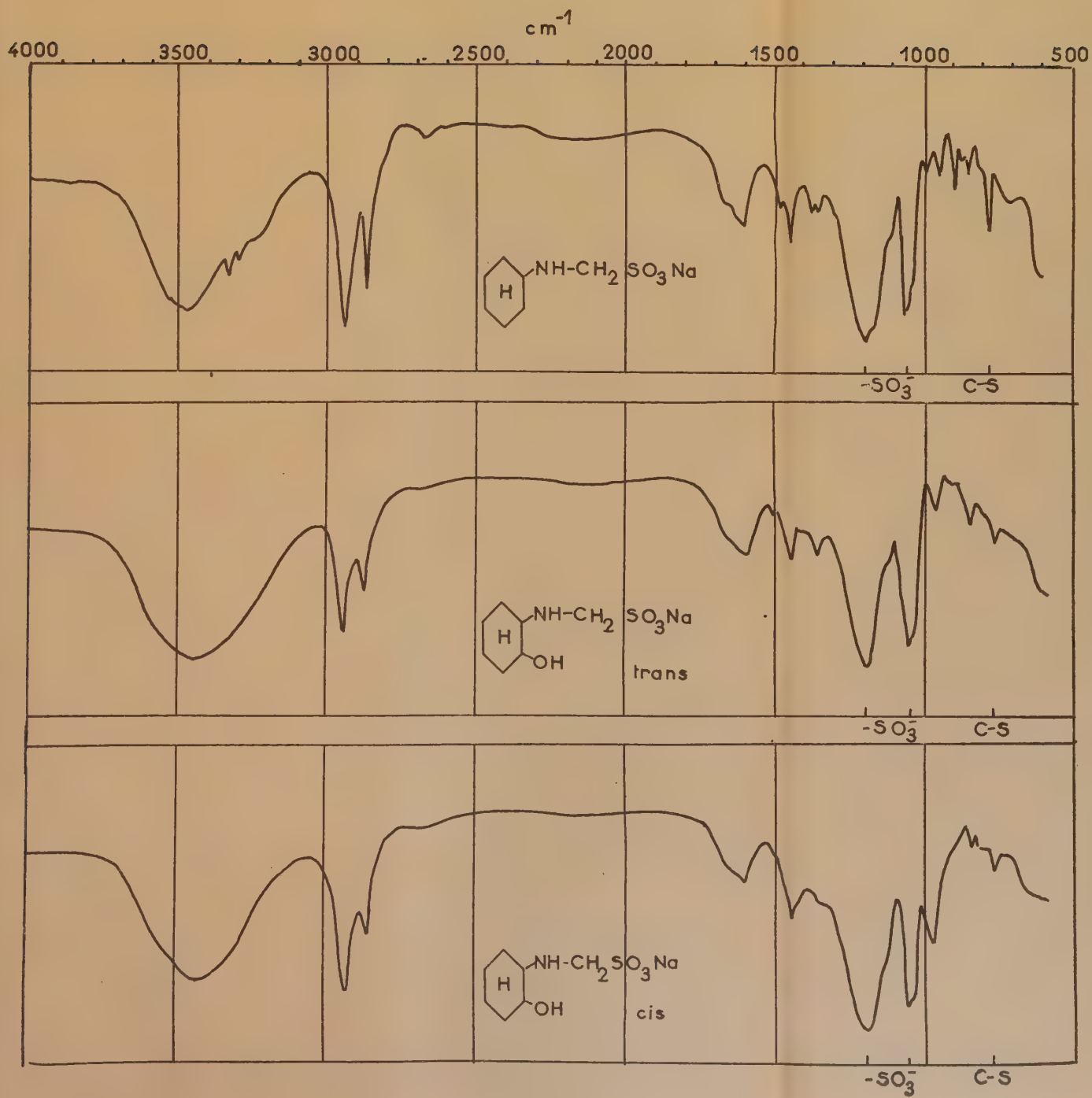




PLANCHE B



PLANCHE B

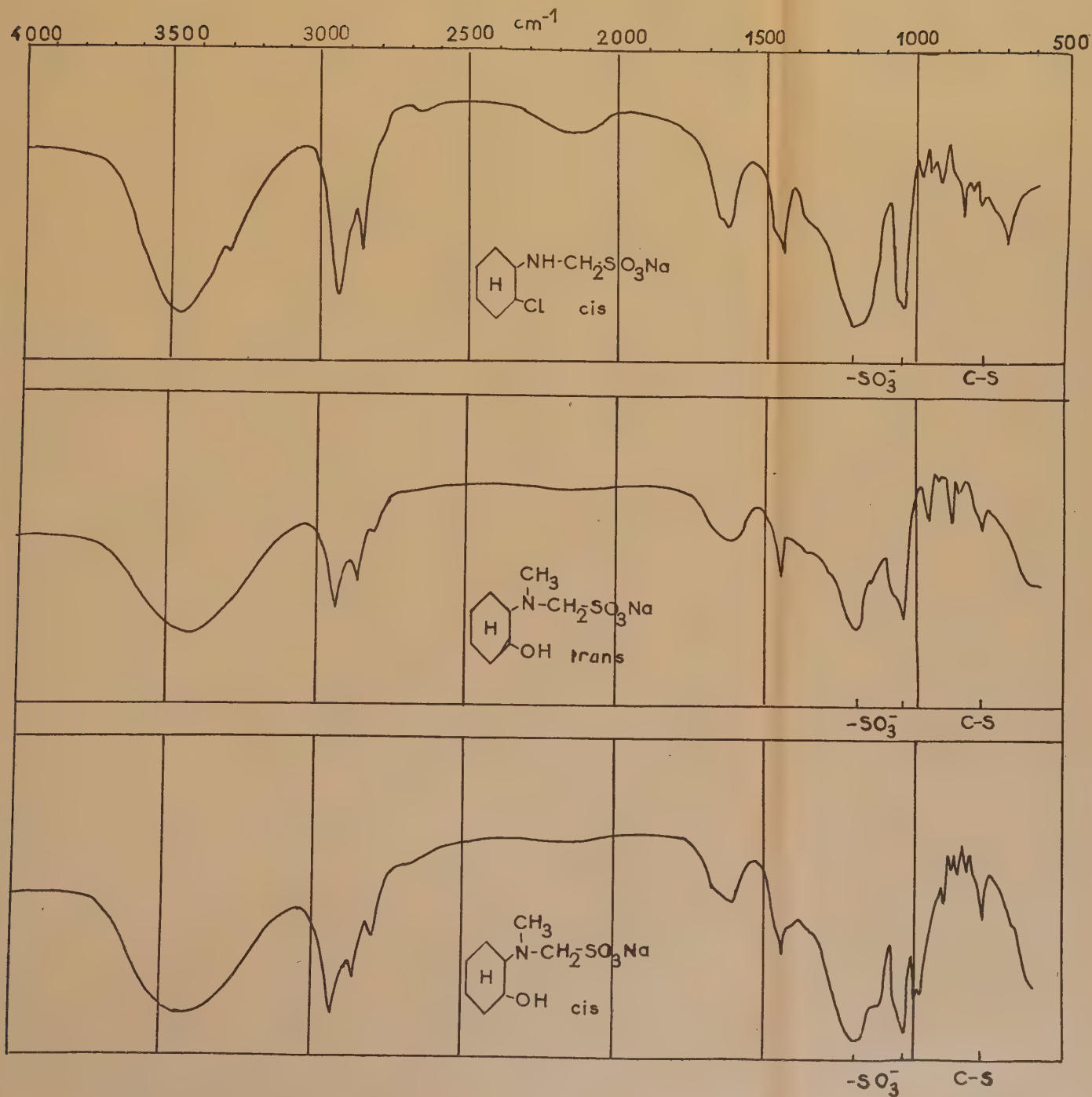




PLANCHE C



PLANCHE C

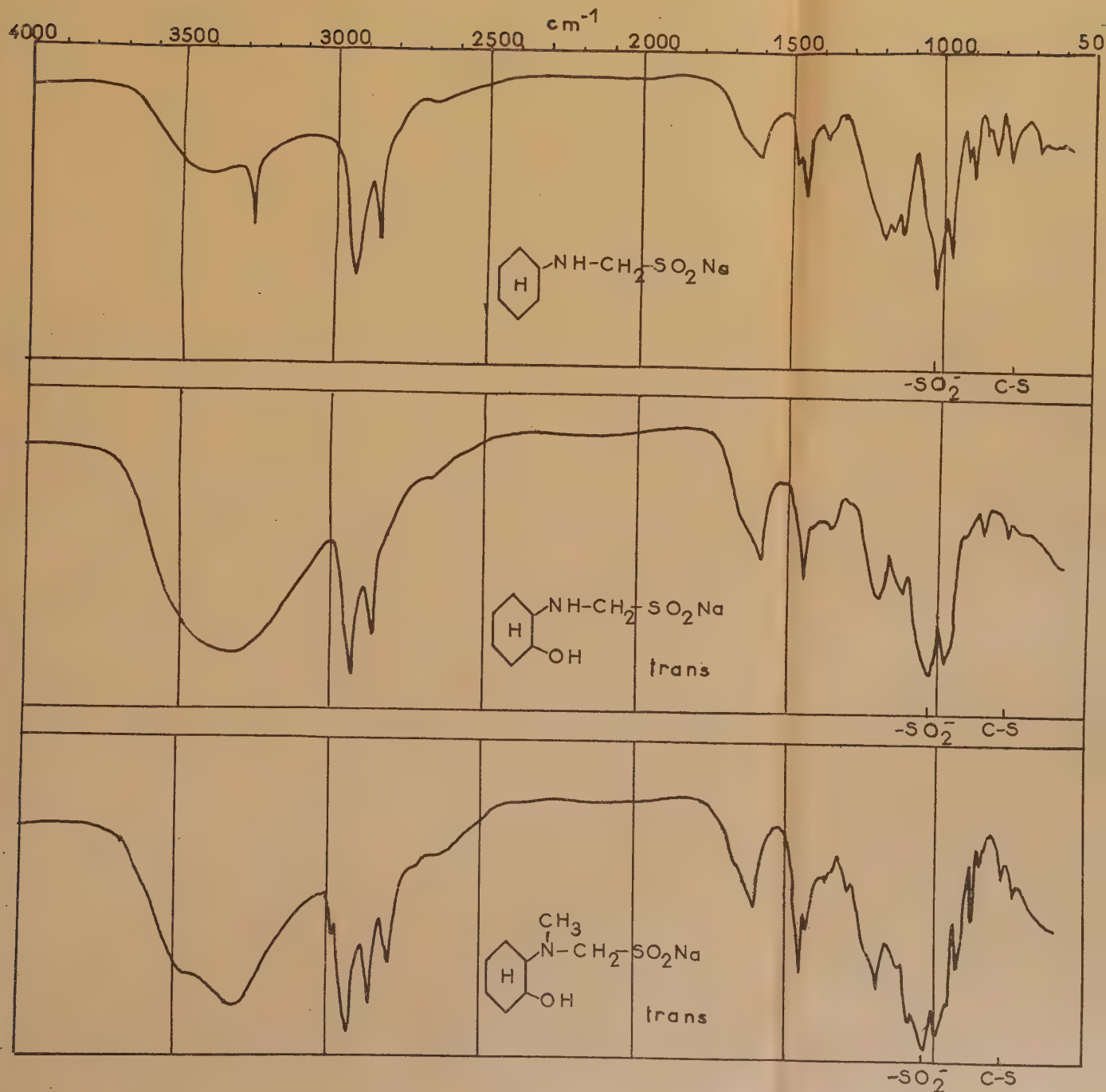




PLANCHE D



PLANCHE D

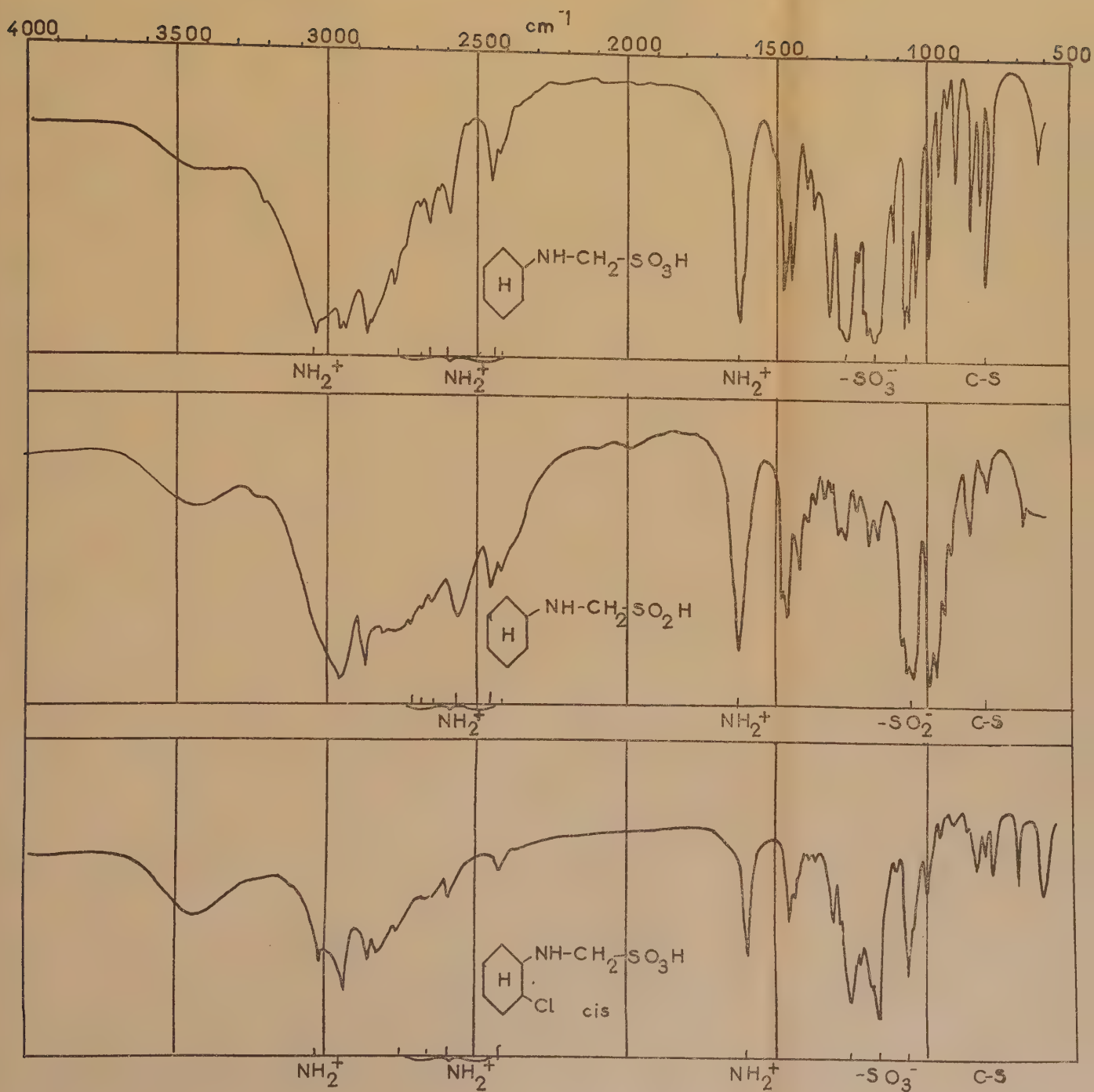




PLANCHE E

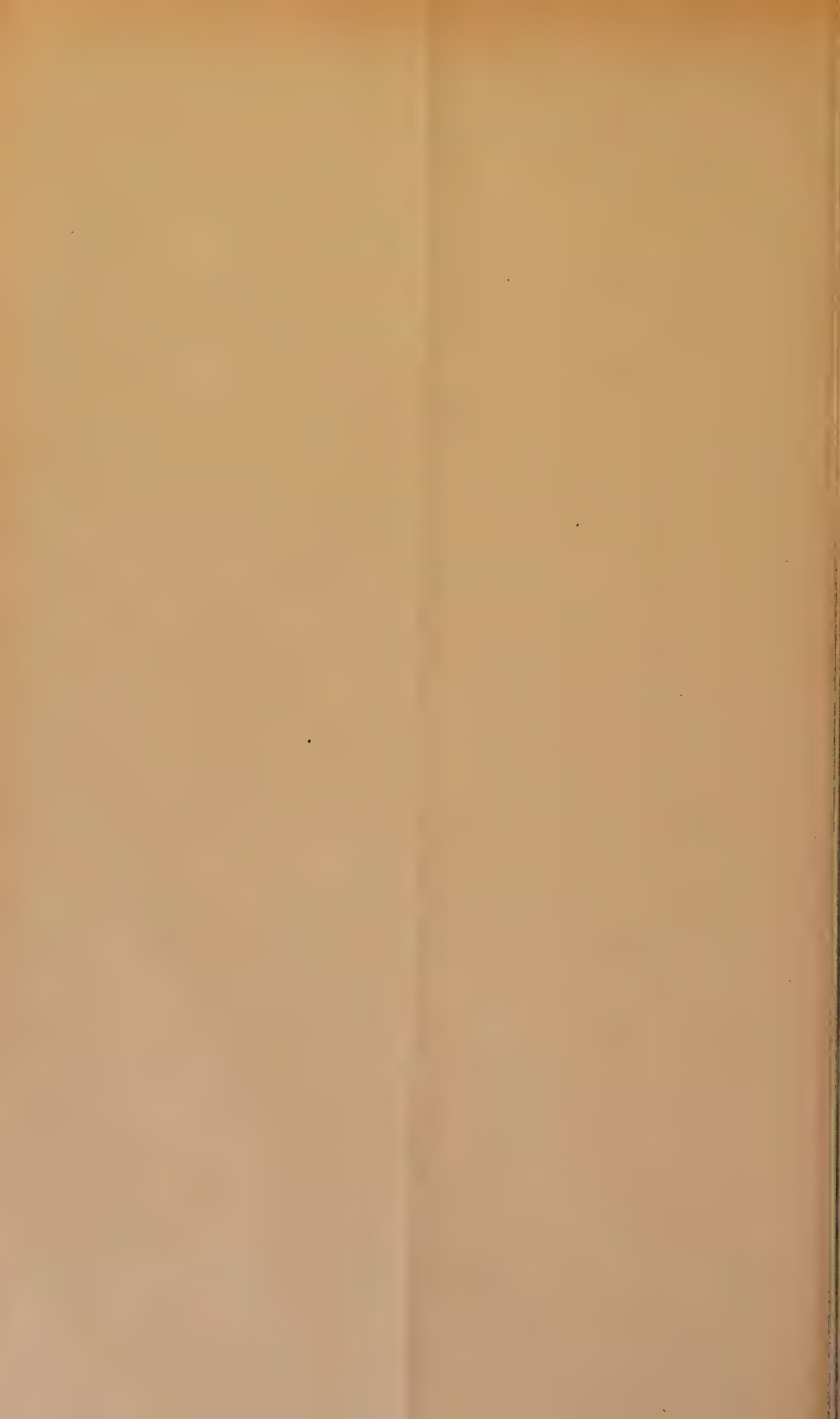


PLANCHE E

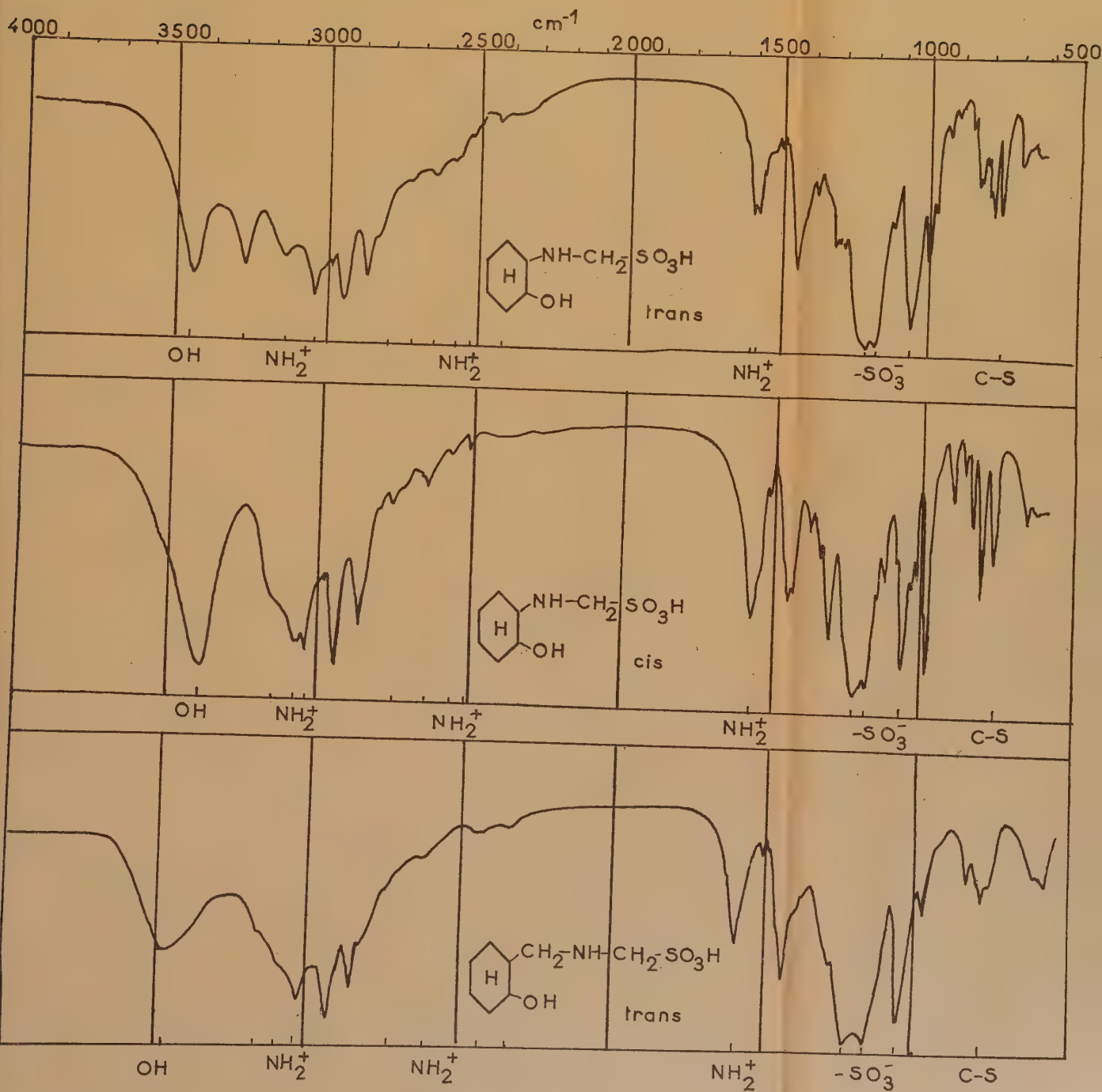




PLANCHE F



PLANCHE F

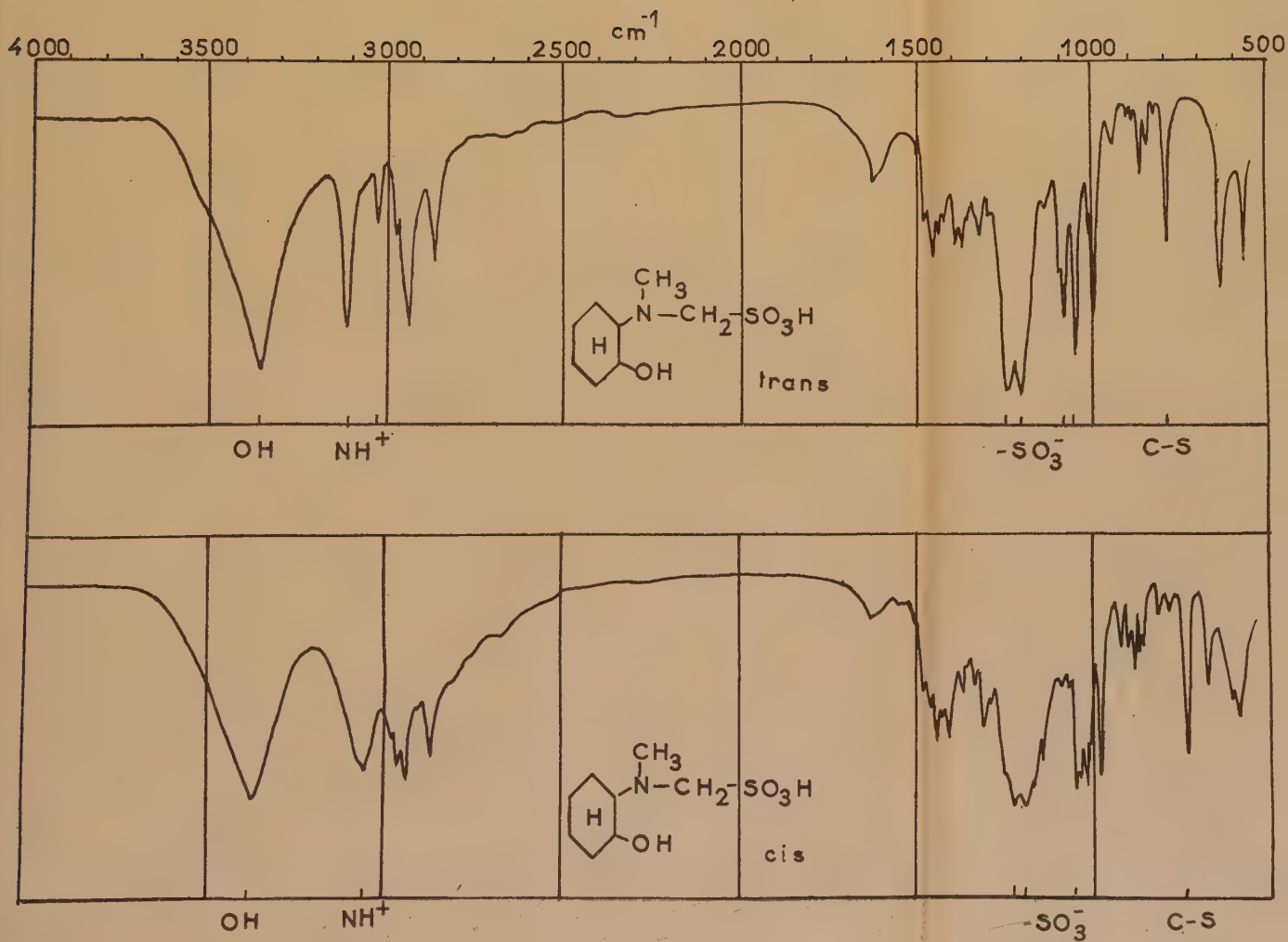


PLANCHE G

PLANCHE G

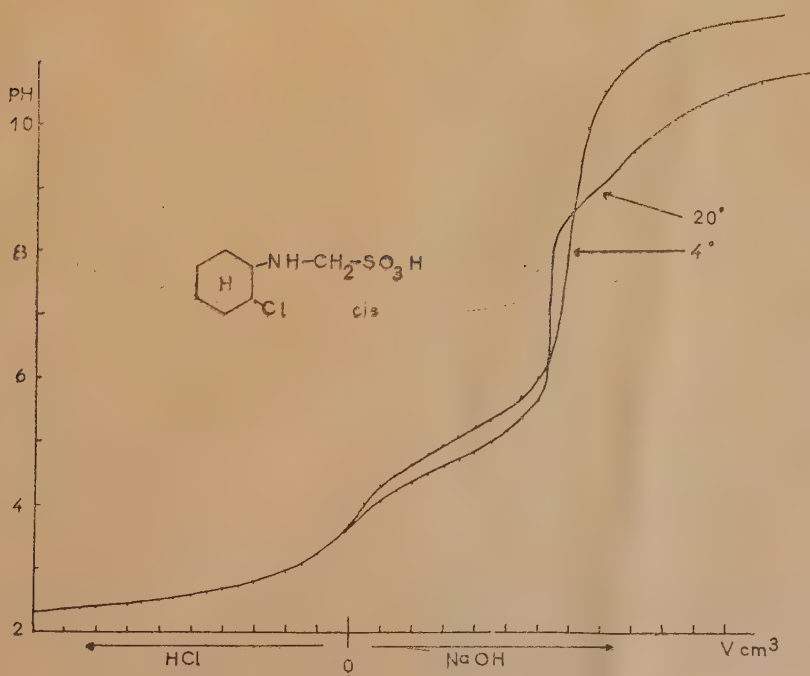
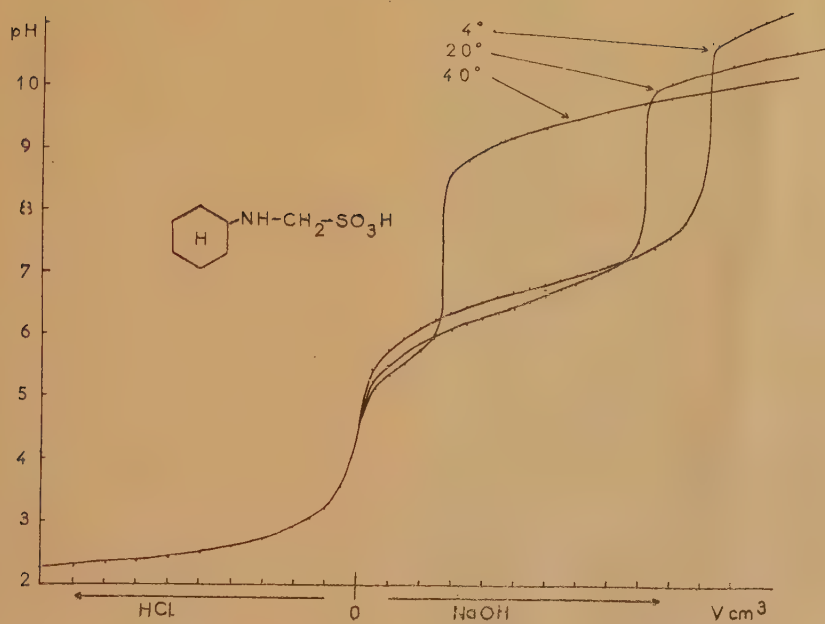


PLANCHE H

PLANCHE H

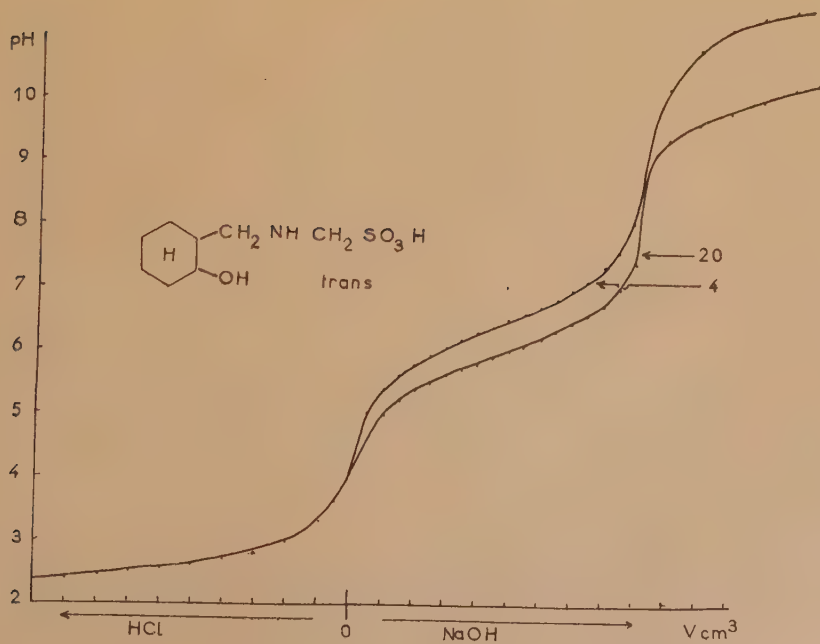
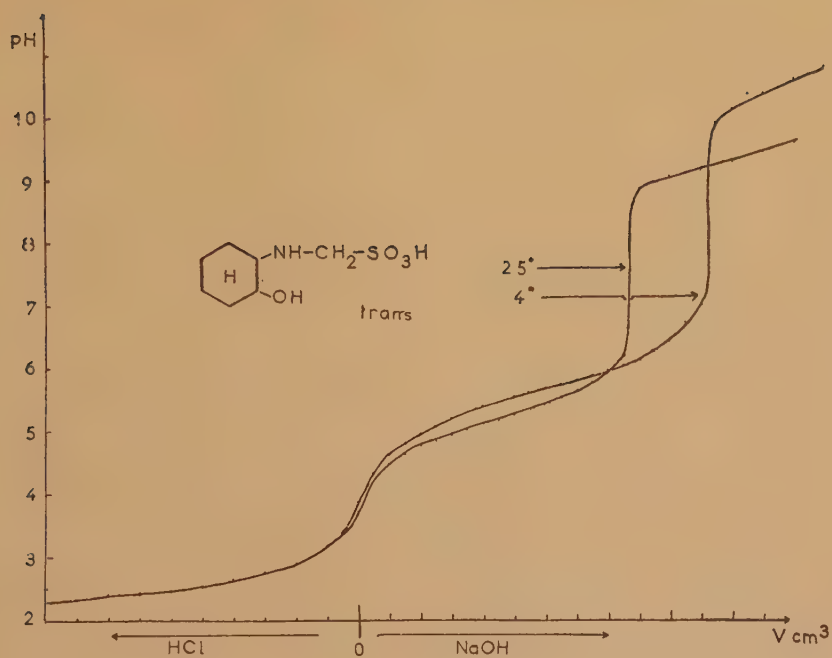


PLANCHE I

PLANCHE I

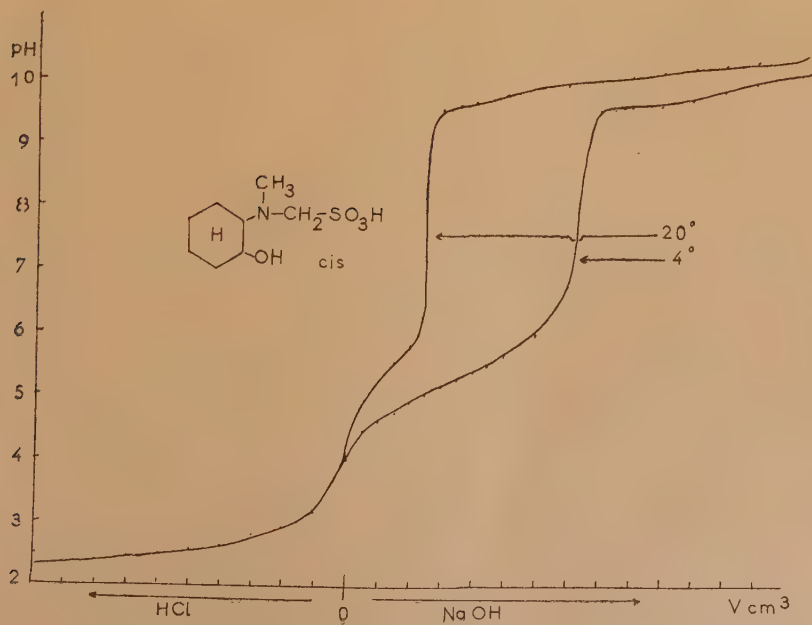
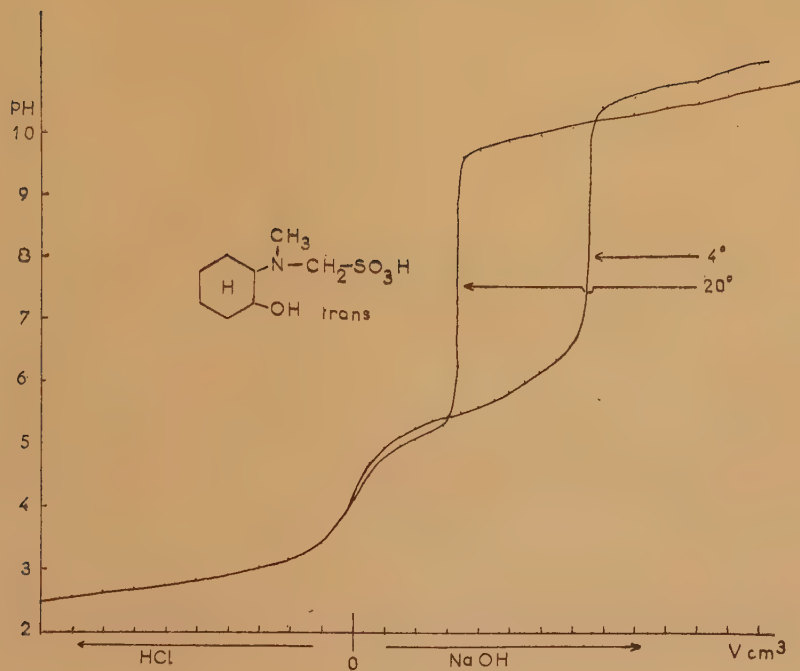


PLANCHE J



PLANCHE J

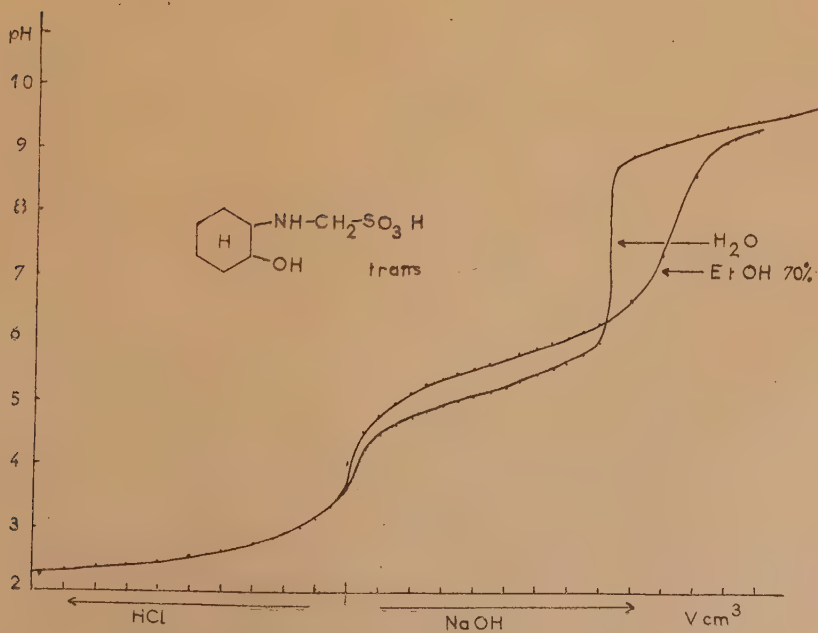
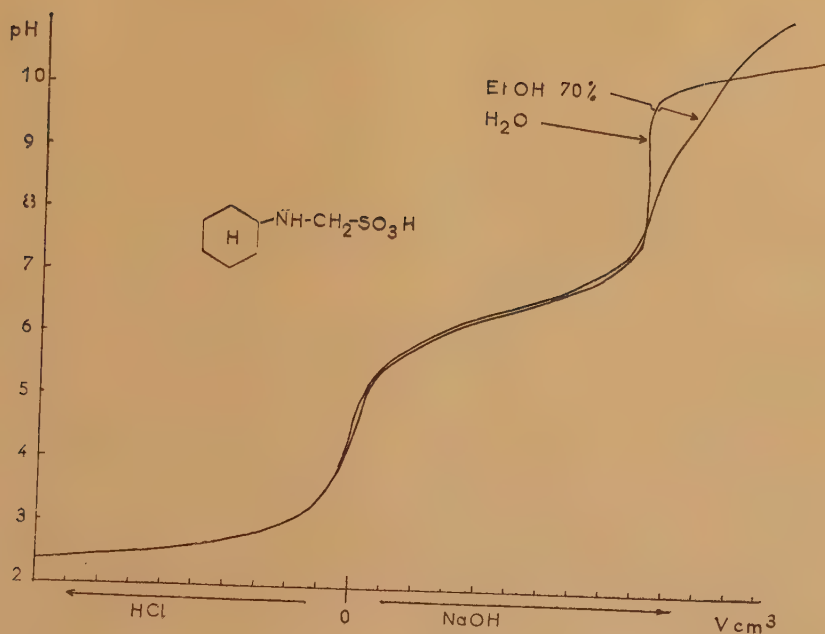


TABLE DES MATIÈRES

	<i>Pages</i>
AVANT-PROPOS	9
INTRODUCTION	11

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Aminométhane sulfonates et sulfinates de sodium	17
A) Données générales	17
B) Etude analytique	20
C) Synthèse des aminométhanesulfonates de sodium	24
D) Synthèse des aminométhanesulfinates de sodium	26
E) Etude infrarouge des aminométhanesulfonates de sodium	27
F) Etude infrarouge des aminométhanesulfinates de sodium	31

CHAPITRE II

Acides aminométhanesulfoniques et aminométhanesulfiniques	33
A) Considérations générales	33
B) Synthèse des acides aminométhanesulfoniques	36
C) Etude infrarouge des acides aminométhanesulfoniques	38
D) Essais de synthèse des acides aminométhanesulfiniques	42
E) Etude potentiométrique	44
F) Mesure des constantes de dissociation des amines	46
Conclusion de la première partie	48

DEUXIÈME PARTIE

Essais de synthèse de quelques guanidines substituées	51
I. — Données générales	51
II. — Synthèse de la cyclohexyl guanidine et des cyclohexanol-2 guanidines	54
Conclusion	61

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Première partie	65
Deuxième partie	84
Conclusions	89
BIBLIOGRAPHIE (Première partie)	91
» (Deuxième partie)	95
Planches	de 99 à 110

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITION DONNÉE PAR LA FACULTÉ

VU et permis d'imprimer :
Montpellier, le 29 mars 1963.

*Le Recteur
de l'Académie de Montpellier :*

RICHARD.

VU et approuvé :
Montpellier, le 26 mars 1963.

*Le Doyen
de la Faculté des Sciences de Montpellier :*

B. CHARLES.

Dépôt légal, 2^e trimestre 1963, N^o 501.